

RENATA E. PALIGA
Instytut Historii Nauki
Polskiej Akademii Nauk
ORCID: 0000-0003-2913-227X

DOI: 10.4467/12311960MN.25.036.22723

Rola dikumarolu pochodzącego z nostrzyka żółtego (*Melilotus officinalis* L.) w poznawaniu mechanizmu krzepnięcia krwi ze szczególnym uwzględnieniem prac polskich uczonych w latach 1945–1960

The role of dicoumarol from yellow sweet clover (*Melilotus officinalis* L.) in understanding the mechanism of blood coagulation, with particular emphasis on the work of polish scientists in the years 1945–1960

Summary

The aim of this article is to present the role of the discovery of dicoumarol from the yellow sweet clover plant in the development of medicine, with particular emphasis on the work of Polish scientists in the years 1945–1960. The timeline covers a period of enormous development in both hematology and related sciences, as well as advanced research into the substance discovered in 1939. The article contains a historical introduction, essential for a logical scientific and historical narrative, and the main section, which presents the achievements of Polish scientists.

Słowa kluczowe: Historia, hematologia, krzepnięcie, dikumarol, Instytut Hematologii

Keywords: History, hematology, coagulation, dicoumarol, Institute of Hematology

Wstęp

Celem artykułu jest przedstawienie roli dikumarolu (metabolitu kumaryny pochodzącej z nostrzyka żółtego *Melilotus officinalis* L.) w badaniach nad układem homeostazy w XX w. oraz pokazanie dokonań polskich uczonych w tym zakresie. Cezura pracy obejmuje lata 1945–1960. W tym czasie poznawano działanie dikumarolu, prowadzono eksperymenty z jego udziałem i powstawały pochodne syntetyczne tej substancji.

Badania z udziałem dikumarolu doprowadziły m.in. do zdefiniowania zjawiska homeostazy. Jest to zespół zjawisk, które zachodzą w organizmie żywym w tym samym czasie i prowadzą do równoczesnego hamowania krwawienia i utrzymania płynności krwi. W analizowanym okresie nie dowiedziono jeszcze istnienia tego zjawiska, ale podczas badań procesu krzepnięcia obserwowano sytuacje, które sugerowały takie wnioski¹. Klasyczne definicje hemostazy wymieniały dwie fazy: hemostazę pierwotną polegającą na odruchowym skurczu uszkodzonego naczynia oraz gromadzeniu w okolicy uszkodzenia płytek krwi (*agregacja i adhezja*) w celu utworzenia czopu hemostatycznego oraz fazę drugą opierającą się na działaniu czynnika TF (kiedyś był nazywany *tromboplastyną tkankową*), który aktywuje krzepnięcie krwi, powodując umacnianie czopu z płytek przez złoży fibryny. Czop ten jest rozpuszczany przez enzym – plazminę, a składniki są usuwane przez komórki żerne². Czynnikiem tkankowym (*tissue factor* – TF) jest glikoproteiną będąca składową błon wielu komórek, w tym komórek tkanki łącznej, oraz błony środkowej i przydanki, czyli zewnętrznej ściany naczyń. Zaznaczyć należy, że czynnik ten nie występuje w błonach płytek krwi. Jest on komórkowym receptorem dla czynnika VII. Prawidłowe komórki śródbłonna nie zawierają TF. Dopiero ich pobudzenie, np. przez endotoksyny i prozapalne cytokiny, powoduje ekspresję TF³.

Wiedza o mechanizmie działania i poszczególnych składowych układu krzepnięcia rozwijała się do końca XX w. Polscy uczeni również prowadzili prace badawcze w tym zakresie. Na szczególną uwagę zasługują badania, które prowadzono w analizowanym okresie w warszawskim Instytucie Hematologii⁴.

¹ S. Niewiarowski, *Krzepnięcie krwi*, Warszawa 1960, s. 69.

² K. Zawilska, *Fizjologia hemostazy [w:] Podstawy hematologii*, red. A. Dmoszyńska, T. Robak, J. Hus, wyd. 3, Lublin 2015 s. 23–32.

³ Ibidem, s. 32.

⁴ Np. doświadczenia prowadzone przez Marię Kopeć; M. Kopeć, *Fibrynoliza utajona i jej znaczenie w fizjopatologii i klinice*, Warszawa 1963, praca habilitacyjna i pionierskie badania, które prowadziły do wykrycia w przyszłości czynnika TF.

Tab. 1. Zestawienie osoczowych czynników krzepnięcia krwi w ujęciu historycznym⁵

Nazwa czynnika	Postać, działanie	Odkrywca, data	Choroba, uwagi
Fibrynogen (czynnik I)	Prekursor fibryny	Virchow, 1856	
Protrombina Trombina (czynnik II)	Proenzym Enzym	Schmidt, 1876	
Czynnik V (proakceleryna)	Kofaktor	Owren, 1947	
Czynnik VII (prokonwertyna)	Proenzym	Alexander, 1951	
Czynnik VIII (globulina antyhemofilowa A)	Kofaktor	Patek, Taylor, 1937	Hemofilia A
Czynnik IX (globulina antyhemofilowa B, czynnik Christmasy)	Proenzym	Pavlocsky, 1947 Biggs i MacFarlane, 1952	Hemofilia B
Czynnik X (czynnik Stuarta)	Proenzym		
Czynnik XI (PTA – <i>Plasma thromboplastin antecedent</i>)	Proenzym	Rosenthal, 1954	
Czynnik XII (czynnik Hagemana)	Proenzym	Rosenthal, 1954	Nazwa pochodzi od nazwiska pierwszego pacjenta, u którego wykryto niedobór.
Czynnik XIII	Stabilizacja fibryny		
Czynnik tkankowy TF	Kofaktor		
Czynnik von Willebranda (vWF)	Adhezja płytek krwi, wiązanie cz. VIII	Inga Marie Nilsson, Margareta Blombäck i Irene von Francken, 1956	Od nazwiska lekarza, który opisał chorobę w 1926. r

⁵ Tabela na podstawie: K. Zawilska, *Fizjologia hemostazy* [w:] *Podstawy hematologii*, red. A. Dmoszyńska, T. Robak, J. Hus, wyd. 3., Lublin 2015, s. 23–32 oraz R. Gutt, *Dzieje nauki o krwi*, Warszawa 1975, s. 168; Czynniki o znaczeniu historycznym – czynnik III – trombokinaza tkankowa, odkryta przez Naunyn’a w 1875, czynnik IV – wapń, czynnik VI – opisany przez Romualda W. Gutta jako „hipotetyczny produkt przemiany czynnika V”.

W pracy wykorzystano nieliczne opracowania dotyczące historii hematologii polskiej⁶, artykuły medyczne – współczesne i poświęcone historii medycyny. Materiałem źródłowym były artykuły zamieszczone w prasie medycznej analizowanego okresu, dokumenty archiwalne zdeponowane w Archiwum Akt Nowych w Warszawie oraz sprawozdania z posiedzeń Rady Naukowej Instytutu Hematologii w Warszawie.

W artykule znajdują się wyjaśnienia nazw czynników krzepnięcia, które ulegały zmianom, a ewolucja nazewnictwa wynikała z rozwoju nauki oraz postępu w mianownictwie międzynarodowym. Tekst zawiera też nazwy historyczne, nieznajdujące zastosowania ani zamienników we współczesnym języku medycznym.

Wprowadzenie

Poznawanie układu krzepnięcia krwi trwało długo, do końca XX w. Przyjmuje się, że badania nad procesem krzepnięcia zapoczątkował Rudolf Virchow, który wiele lat obserwował korelację między zatorami w tętnicy płucnej a obecnością skrzepów w żyłach kończyn dolnych. Sformułowana przez niego hipoteza o patomechanizmie powstawania zakrzepów nazywana jest po dziś dzień „triadą Virchofa”⁷. Badacz ten był odkrywcą w 1856 r. fibrynogenu, pierwszego zidentyfikowanego czynnika krzepnięcia.

Kolejnym ważnym krokiem w poznawaniu mechanizmu krzepnięcia było wyodrębnienie protrombiny przez Aleksandra Schmidta (1831–1894) w 1876 r.⁸. Uczony ten był niekwestionowanym pionierem w badaniu osoczowych czynników krzepnięcia⁹. Na wspomnie-

⁶ R.E. Paliga, *O potrzebie badań nad historią hematologii*, „Kwartalnik Historii Nauki i Techniki” 2021, nr 1, s. 205–221; od chwili ukazania się pracy o potrzebie badań polskie piśmiennictwo historii medycyny wzbogaciło się o pozycję: *Profesor Tadeusz Tempka, pionier polskiej hematologii*, red. A. Jurczyszyn, R.W. Gryglewski, Kraków 2022.

⁷ Triada Virchofa: uszkodzenie ściany naczynia żylnego, zwolnienie biegu krwi (przez np. ucisk), zmiana składu krwi. Teza została ogłoszona na podstawie badań sekcyjnych wykonywanych w latach 1845–1856 w szpitalu Charité w Berlinie; A. Kushner, et al., *Virchow triad*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969519/> [dostęp: 20.09.2024]; D.J. Brotman, et al., *Virchow's triad revisited*, „Southern Medical Journal” 2004, t. 97, nr 2, s. 213–215; I. Chung, G.Y. H. Lip, *Virchow's triad revisited: blood constituents*, „Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis” 2003, t. 33, z. 5–6, s. 449–454; T. Watson, E. Shantsila, G.Y.H. Lip, *Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited*, „The Lancet” 2009, t. 373, nr 9658, s. 155–166; P. A. Kyrle, S. Eichinger, *Is Virchow's triad complete?*, „Blood. The Journal of the American Society of Hematology” 2009, t. 114, z. 6, s. 1138–1139.

⁸ R. Gutt, *Dzieje*, op. cit., s. 100.

⁹ H. Kowarzyk, *Nowoczesne poglądy na mechanizm krzepnięcia krwi*, „Nowiny Lekarskie” 1932, nr 2, s. 33–37.

nie zasługuje fakt, że w jego pracowni w Dorpacie pracował wówczas Polak, Antoni Jakowicki, który prowadził eksperymenty nad obecnością czynników wpływających na krzepliwość podczas transfuzji krwi zwierząt. Po wielu doświadczeniach opisał wystąpienie zjawisk związanych z aktywacją układu krzepnięcia po transfuzji u psów, lecz ich mechanizmu nie można było wówczas wyjaśnić¹⁰. Innym ważnym odkryciem było określenie roli jonów wapnia w procesie krzepnięcia krwi. Dokonał tego Olof Hammerstein (1841–1932) w 1875 r.¹¹

W miarę zdobywania podstaw naukowych, zaczęto tworzyć hipotetyczne modele mające na celu wyjaśnienie krzepnięcia krwi. Zdawano sobie jednak sprawę, że jest to bardzo skomplikowany proces, wymagający obecności wielu niepoznanych jeszcze składników ludzkiego organizmu¹².

Pierwszy model zaproponował Paul Morawitz (1879–1936)¹³. Zakładał on, że uszkodzona ściana naczynia inicjuje przekształcenie protrombiny w trombinę w obecności wapnia. Trombina z kolei przekształca fibrynogen w fibrynę, stanowiącą główny składnik skrzepu. Model ten nie wyjaśniał mechanizmu procesu koagulacji¹⁴.

Odkrycie heparyny było przełomem w historii nauki. Odkrył ją w 1916 r. student Jay McLean, a nazwę „heparyna” nadał nowej substancji szef laboratorium, w którym pracował – prof. William Howell w 1918 r.¹⁵. Już w dwudziestoleciu międzywojennym uczeni twierdzili jednogłośnie, że wykrycie heparyny było kamieniem milowym w rozwoju medycyny¹⁶. Kolejnym odkryciem, który wpłynął

¹⁰ A. Jakowicki, *Przyczynki do badań nad fizjologicznym działaniem przelania krwi. Transfuzjo sanguinis*, „Gazeta Lekarska” 1875, nr 1, s. 1–6; nr 2, s. 17–28; nr 3, s. 33–39; nr 5, s. 65–73; nr 6, s. 81–87; nr 8, s. 113–121; nr 11, s. 161–173.

¹¹ R. Gutt, *Dzieje*, op. cit., s. 100.

¹² *Ibidem*, s. 168.

¹³ P. Morawitz, *Die chemie der blutgerinnung*, „Ergebnisse der Physiologie” 1905, t. 4, nr 1, s. 307–422; *Idem, Blut und Blutkrankheiten*, „Springer Berlin Heidelberg” 1912; F. Boulton, *A hundred years of cascading—started by Paul Morawitz (1879–1936), a pioneer of haemostasis and of transfusion*, „Transfusion Medicine” 2006, t. 16, nr 1, s. 1–10.

¹⁴ H. Versteeg, et al., *New fundamentals in hemostasis*, „Physiological Reviews” 2013, t. 93, nr 1, s. 327–358; W. Wintrobe, *Haematology, the Blossoming of a Science*, Philadelphia 1985.

¹⁵ J.A.Y. McLean, *The discovery of heparin*, „Circulation” 1959, t. 19, nr 1, s. 75–78; C.R. Lam, *The strange story of Jay McLean, the discoverer of heparin*, „Henry Ford Hospital Medical Journal” 1985, t. 33, nr 1, s. 18–23. J.A. Marcum, *William Henry Howell and Jay McLean: the experimental context for the discovery of heparin*, „Perspectives in Biology and Medicine” 1990, t. 33, nr 2, s. 214–30, doi: 10.1353/pbm.1990.0015. PMID:2406697.

¹⁶ H. Kowarzyk, *Nowoczesne poglądy*, op. cit., s. 33–37.

na rozwój medycyny, było wyizolowanie dikumarolu z nostrzyka żółtego (*Melilotus officinalis* L.), jednak zanim do tego doszło, konieczne były badania nad bydłem ginącym z powodu nieznannej choroby krwotocznej.

W latach dwudziestych XX w. amerykańscy farmerzy sprowadzili z Europy roślinę pastewną o wielu cennych właściwościach odżywczych – nostrzyk żółty (*Melilotus officinalis* L.)¹⁷. Wkrótce stada krów zaczęły zapadać na śmiertelną chorobę. Dotyczyła ona tylko zwierząt karmionych kiszonką, a te, które otrzymywały świeże siano pozostawały zdrowe. Weterynarze opiekujący się chorym bydłem (Frank Schofield i Lee M. Roderick), podejrzewali, iż powodem zgonów są najprawdopodobniej toksyny obecne w spleśniałym sianie. Karl Link (1901–1978) wraz z zespołem w Rolniczej Stacji Doświadczalnej Uniwersytetu Wisconsin prowadził badania nad nieznaną chorobą w latach 1933–1937¹⁸.

W międzyczasie, w latach 30. XX w., doszło do rozwoju metod diagnostycznych przydatnych w procesie określania parametrów krzepnięcia krwi, co umożliwiło postęp w pracach zespołu Linka¹⁹.

Następnym przełomem było odkrycie witaminy K (1930 r. – Henrik Dam, nagroda Nobla w 1943 r.) oraz wykazanie, że uczestniczy ona w procesie krzepnięcia krwi²⁰.

¹⁷ K. Szafrąńska, M. Marcinkowska, N. Fejkis-Zajączkowska, M. Kołaczkowski, *Przełomowe odkrycia w historii farmacji – dziełem przypadku*, „Kosmos” 2021, t. 70, nr 4, s. 637–649.

¹⁸ N. Kresge, R.D. Simoni, R.L. Hill, *Hemorrhagic sweet clover disease, dicumarol, and warfarin: the work of Karl Paul Link*, „Journal of Biological Chemistry” 2005, t. 280, nr 8, e6–e7. W lutym 1933 r. jeden z farmerów zawiózł kanister niekrzepnącej krwi, chorą krowę i siano, którym karmił stado do Rolniczej Stacji Doświadczalnej Uniwersytetu Wisconsin, aby szukać pomocy dla chorych zwierząt. Badania nad pochodnymi kumaryny zawartej w nostrzyku prowadzono również w Polsce. Ludwik Szperl i Aleksandra Chmielnicka wykonali analizy chemiczne, w czasie których ogrzewano kumarynę z siarką w temp. 220°C przez 48 godzin, oczyszczano otrzymaną masę ksylenem i krystalizowano chloroformem. Otrzymany proszek poddawano działaniu pirydyny, gliceryny i bromku etylenu. Stwierdzono, że otrzymana substancja jest pochodną tiofenu z odpowiednio odwodnionych dwóch reszt kumaryny. Wyniki badań przedstawili jako doniesienie wstępne na posiedzeniu Towarzystwa Naukowego Warszawskiego w 1936 r., L. Szperl, A. Chmielnicka, *O działaniu siarki na kumarynę, Sprawozdanie z posiedzeń towarzystwa Naukowego Warszawskiego XXIX*, 1936, wydział III, Odbitka <https://polona.pl/item-view/9a1c6453-d9ae-468e-8eeb-b39beb3e76be?page=2> [dostęp: 2.02.2025].

¹⁹ Przede wszystkim trzeba wspomnieć o teście Quicka opracowanym w 1935 r. Jest to stosowane do dziś popularne badanie INR, wskaźnik protrombinowy wykazujący stosunek czasu prawidłowego do badanego przypadku.

²⁰ H. Dam, F. Schönheyder, *A deficiency disease in chicks resembling scurvy*, „Biochemistry of Journal” 1934, t. 28, s. 1355–1359; P. Krzyżanowska, J. Walkowiak, *Witamina*

Podczas badań nad chorobą krwotoczną zwierząt w Wisconsin wykonano chorym krowom test Quika, który potwierdził w 1937 r., że śmiertelne krwotoki u bydła są spowodowane przez spożywanie sfermentowanej paszy²¹. Wykazano, że u chorych zwierząt czas koagulacji krwi jest opóźniony (wydłużony)²². Kontynuowano więc prace nad wyizolowaniem toksycznej substancji, która odpowiedzialna była za śmiertelne krwotoki.

28 czerwca 1939 r. Harold Campbell, współpracownik Linka, zauważył na szkiełku mikroskopowym niezidentyfikowane kryształki, które okazały się być dikumarolem (3,3'-metylen bis (4-hydroxy coumarin)²³. Wykazano, że dikumarol ma budowę chemiczną zbliżoną do kumaryny, która znajduje się w świeżym nostrzyku²⁴. Podczas badań doświadczalnych ustalono, iż nieaktywna kumaryna zawarta w sianie pod wpływem enzymów pleśni przekształcana jest do dikumarolu²⁵. Zastanawiające dla badaczy było również podobieństwo jej cząsteczki do odkrytej niedawno witaminy K.

Odkrycie dikumarolu i stwierdzenie jego przeciwkrzepliwego działania zostało natychmiast wykorzystane do badań w wielu dziedzinach. Wykorzystał to np. Armand J. Quick, który zauważył w 1943 r., że mierzony metodą jednostopniową czas protrombinowy osocza pochodzącego zarówno od osoby zdrowej (z krwi przechowywanej kilka dni), jak i osoby chorej leczonej dikumarolem jest znacznie dłuższy niż u osób nie otrzymujących tej substancji. Po zmieszaniu obu

K i jej biologiczne znaczenie, „Family Medicine & Primary Care Review” 2010, t. 12, s. 932–933; J. Stępińska, B. Wozakowska-Kapłon, P. Pruszczyk, Z. Kalarus, *Non-vitamin K oral antagonist no more new!*, „Kardiologia Polska” 2014, t. 72, nr 9, s. 854–855; J. Bieniek, et al., *Witamina K a kalcyfikacja naczyń krwionośnych*, „Choroby Serca i Naczyń” 2015, t. 12, nr 3, s. 165.

²¹ R.L. Mueller, S. Scheidt, *History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future*, „Circulation” 1994, t. 89, nr 1, s. 443.

²² N. Kresge, R.D. Simoni, R.L. Hill, *Hemorrhagic*, op. cit.; L.M. Roderick, *A problem in the coagulation of the blood: „Sweet clover disease of cattle”*, „American of Journal Physiology” 1931, nr 96, s. 413–425.

²³ M. Heestermans, G. Poenou, H. Hamzeh-Cognasse, F. Cognasse, L. Bertoletti, *Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications*, „Cells” 2022, nr 11, s. 3214, <https://doi.org/10.3390/cells11203214>; R.L. Mueller, S. Scheidt, *History of drugs*, op. cit., s. 443.

²⁴ K. Szafrńska, M. Marcinkowska, et al., *Przełomowe odkrycia*, op. cit.; M. Pirmohamed, *Warfarin: almost 60 years old and still causing problems*, „British Journal of Clinical Pharmacology” 2006, t. 62, nr 5, s. 509; M.A. Stahmann, C.F. Huebner, K.P. Link, *Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent*, „Journal Biology & Chemistry” 1941, t. 138, s. 513–527.

²⁵ M. Pirmohamed, op. cit., s. 509; M.A. Stahmann, C.F. Huebner, K.P. Link, *Studies on the hemorrhagic*, op. cit.; A. Shehab, et al., *Novel oral anticoagulants and the 73rd anniversary of historical warfarin*, „Journal of the Saudi Heart Association” 2016, t. 28, nr 1, s. 31–45.

osocy w różnych stosunkach czas protrombinowy mieszaniny uległ skróceniu. Quick przyjął, że protrombina jest ciałem składającym się z dwóch czynników, tzn. z protrombiny A i protrombiny B²⁶.

Możliwość wpływania na proces krzepnięcia krwi u ludzi budziła wielkie nadzieje terapeutyczne. W powojennej prasie medycznej pojawiały się wzmianki o leczeniu heparyną, o samym dikumarolu, podawano także wyniki badań porównawczych (po terapeutycznym stosowaniu obu substancji) prowadzonych w zagranicznych ośrodkach²⁷.

U schyłku lat 40. XX w. uważano, że działanie heparyny jest korzystniejsze niż dikumarolu, i trwały prace nad formą leku doustnego. Dalsze badania Linka nad syntezą substancji chemicznych o działaniu przeciwkrzepliwym doprowadziły do syntezy warfaryny, która została zatwierdzona do stosowania w celach leczniczych u ludzi w 1954 r.²⁸. Stała się od tej pory podstawowym lekiem w terapii i profilaktyce wielu chorób i stanów predysponujących do wystąpienia zaburzeń krzepnięcia. Warfarynę stosowano w leczeniu zespołów wieńcowych, w zawałach i w innych chorobach, chociaż nie znano jeszcze wówczas dokładnego mechanizmu jej działania.

Zaobserwowano, że działanie dikumarolu i jego pochodnych jest związane z witaminą K (nazywano ją też „witaminą krzepnięcia”). Leczenie dokładne poznanie tej zależności nastąpiło dopiero w 1974 r., kiedy Johan Stenflo (wraz ze współpracownikami) opisał potranslacyjną karboksylację czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. W 1978 r. Donna S. Whitlon i Robert G. Bell niezależnie stwierdzili, że działania warfaryny polega na blokowaniu enzymu witaminy K (epoxidoreduktazy)²⁹.

Dziś wiemy, że dikumarol, ze względu na podobieństwo strukturalne do witamin z grupy K, jest jej antagonistą w procesie krzepnięcia.

²⁶ S. Niewiarowski, op. cit., s. 28.

²⁷ L. Loewe, E. Hirsch, D. Grayzel, F. Kashadan, *Badania nad porównawczym działaniem heparyny i dikumarolu na skrzep in vivo*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, nr 33, s. 721–732. W. Minakowski, *Heparyna i inne związki przeciwkrzepliwie*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1949, nr 49, s. 1291.

²⁸ M. Pirmohamed, *Warfarin*, op. cit., s. 509. Pierwsza część nazwy *warfaryna* pochodzi od WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation), a druga od słowa *kumaryna*.

²⁹ R.L. Mueller, S. Scheidt, *History of drugs*, op. cit., s. 444; J. Stenflo, P. Fernlund, *β-Hydroxyaspartic acid in vitamin K-dependent plasma proteins from scorbutic and warfarin-treated guinea pigs*, „FEBS letters” 1984, t. 168, nr 2, s. 287–292; D.S. Whitlon, J.A. Sadowski, J.W. Suttie, *Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition*, „Biochemistry” 1978, t. 17, nr 8, s. 1371–1377; R.G. Bell, J.T. Matschiner, *Warfarin and the inhibition of vitamin K activity by an oxide metabolite*, „Nature” 1972, t. 237, nr 5349, s. 32–33.

Dlatego właśnie spożycie przez krowy w Wisconsin dikumarolu zawartego w pleśniejącym sianie powodowało zahamowanie powstawania aktywnej formy witaminy K. Analogicznie – działanie dikumarolu można odwrócić poprzez podanie odpowiednich dawek witaminy K. Ze względu na mechanizm działania dikumarol został wprowadzony na rynek farmaceutyczny jako lek przeciwzakrzepowy³⁰.

W latach 60. XX w. po wielu odkryciach oraz ustaleniach szlaków metabolicznych powstał tzw. kaskadowy model krzepnięcia, w którym poszczególne substancje aktywują następne. Nie powstała jeszcze teoria homeostazy, czyli utrzymywania krzepnięcia i krwawienia w równowadze, lecz obserwacje nieznanych zjawisk (podczas badań nad procesem krzepnięcia) sugerowały istnienie takiego zjawiska. Postęp medycyny klinicznej oraz rozwój metod diagnostycznych potwierdzał olbrzymie znaczenie procesów krzepnięcia i wykrzepiania wewnątrz-naczyniowego w patofizjologii różnych chorób.

Rozwój chemii, biochemii i farmakologii spowodował, iż obie substancje naturalne: heparyna – pochodzenia zwierzęcego oraz dikumarol – roślinnego, zostały w latach 60. XX w. zastąpione przez pochodne syntetyczne.

Prace Polaków nad układem krzepnięcia 1945–1960

Po II wojnie światowej hematologia była szybko rozwijającą się dziedziną medyczną, a lawinowe odkrycia na całym świecie powodowały, że opublikowane w latach 40. podręczniki i monografie wymagały szybkich uzupełnień lub korekt w kolejnych wydaniach³¹. W latach 40. XX w. leczenie heparyną było traktowane jako nowoczesna terapia, a działanie dikumarolu poznawano w ramach prac eksperymentalnych. Biorąc pod

³⁰ E.V. Allen, J.M. Waugh, *A preparation from spoiled sweet clover [3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: a clinical study*, „JAMA” 1942, t. 120, s. 1009–1015; D.U. Dale, L.B. Jaques, *The Prevention of Experimental Thrombosis by Dicoumarin*, „Canadian Medical Association Journal” 1942, t. 46, nr 6, s. 546–548.

³¹ Wydana w 1954 r. książka Stefana Niewiarowskiego (1926–2001) *Krzepnięcie krwi*, która powstała na bazie prac prowadzonych w Instytucie Hematologii w Warszawie w Pracowni Biochemii Klinicznej w latach 1951–1953 pod kierunkiem Edwarda Kowalskiego, musiała zostać uzupełniona w drugim wydaniu opublikowanym w 1960 r. Autor pisał we wstępie: „Od roku 1954, tj. od czasu ukazania się I wydania książki nauka o krzepnięciu krwi rozwinęła się ogromnie. W związku z tym wiele rozdziałów musiało ulec całkowitemu przerobieniu” – S. Niewiarowski, op. cit., *Wstęp*. To samo dotyczyło dwutomowego podręcznika do hematologii autorstwa Tadeusza Tempki, który dokonał wielu zmian i wprowadził uzupełnienie w drugim wydaniu książki, *T. Tempka, Choroby układu krwiotwórczego*, t. 1, Warszawa 1950, wydanie 1; wydanie drugie w 1954 r. uzupełnione.

uwagę okoliczności historyczne, polityczne i ekonomiczne po II wojnie światowej, na stosowanie takiej terapii decydowali się nieliczni lekarze w Polsce³². Z racji działania przeciwkrzepliwego dikumarolu byli nim zainteresowani głównie interniści zajmujący się chorobami krążenia i krwi. O tym, jak dynamicznie rozwijały się nauki medyczne świadczą zestawienia prac naukowych tego okresu, tematy prac doktorskich oraz tytuły wydawanych podręczników. W podsumowaniu dziesięciu lat osiągnięć powojennej nauki polskiej napisano, że największy postęp do 1954 r. notuje się w kardiologii i hematologii, a w badaniach nad układem krzepnięcia przodują ośrodki wrocławski i krakowski³³.

Faktycznie, wiodącym ośrodkiem hematologii klinicznej po wojnie był Kraków, w którym kontynuowano prace nad zagadnieniami chorób krwi rozpoczęte przed wojną (Tadeusz Tempka i Julian Aleksandrowicz)³⁴. Efekty badań tam prowadzonych były wówczas zauważane w Polsce i na świecie. W klinice prof. Tempki stosowano pochodne dikumarolu w badaniach klinicznych oraz doświadczalnych³⁵. Także w Krakowie nad zjawiskiem krzepnięcia krwi prowadził badania Henryk Gaertner, którego monografia *Krzepnięcie krwi: fizjologia i patologia układu hemostatycznego* była gotowa i złożona do druku już w 1956 r. (wg Juliana Aleksandrowicza, kierownika III Kliniki Chorób Wewnętrznych w Krakowie)³⁶.

We Wrocławiu działał Hugon Kowarzyk, który interesował się procesami zachodzącymi we krwi od samego początku swojej pracy lekarskiej i badawczej. Jako młody lekarz, już w 1932 r. opublikował w „Nowinach Lekarskich” artykuł o ówczesnym stanowisku nauki w kwestii mechanizmu krzepnięcia³⁷. Po II wojnie światowej prowadził natomiast badania, które przyczyniły się do zrozumienia przemiany trombiny w fibrynogen. Potwierdził on również obecność azotu pozabiałkowego w tym procesie, który pochodził z proteolizy fibryno-

³² J.A.Y. McLean, op. cit.; C.R. Lam, op. cit., s. 18–23.

³³ B. Skarżyński, *Nauki medyczne*, [w:] B. Suchodolski (red.), *Dziesięć lat rozwoju nauki w Polsce Ludowej*, Warszawa 1956, s. 469.

³⁴ Uczni z Krakowa opublikowali pierwsze polskie podręczniki hematologiczne na bazie materiału badawczego sprzed wojny – wspomniany wyżej podręcznik Tadeusza Tempki oraz drugi – Juliana Aleksandrowicza *Schorzenia narządów krwiotwórczych w świetle badań bioptycznych szpiku, śledziony i gruczołów chłonnych*, Kraków 1946.

³⁵ S. Kirchmayer, K. Bromowiczowa, *Różnica „czasu protrombiny” przed i po podaniu małych dawek Pelatanu Rapid jako nowa próba czynnościowa wątroby*, „Przegląd Lekarski” 1950, nr 3, s. 45–48.

³⁶ J. Aleksandrowicz, *III Klinika Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Krakowie w latach 1950–1955*, Kraków 1955, s. 31.

³⁷ H. Kowarzyk, *Nowoczesne*; M. Gamski, *Wkład Profesora Hugona Kowarzyka w rozwój kardiologii*, „Kardiologia Polska” 1988, t. 31, nr 7, s. 472–475.

geny (w 1947 r.)³⁸. Kowarzyk należał wówczas do największych autoritetów w swojej dziedzinie w Polsce, a opracowane przez niego sposoby izolacji odpowiednich składników osoczowych krwi były później stosowane w innych ośrodkach, np. przez zespół z Instytutu Hematologii w Warszawie³⁹. Badania Kowarzyka nad zjawiskiem krzepnięcia, określanego w ówczesnej nomenklaturze mianem *trombinogenezy* (czyli tworzenia skrzepu z trombiny) pokazywały jednocześnie obniżenie stężenia enzymu, nazywanego wówczas *antyplazminą*⁴⁰. Były to pionierskie badania i obserwacje, będące początkiem badań nad układem krzepnięcia w Polsce i na świecie.

U schyłku lat 40. XX w. idea upolitycznienia nauki, również medycznej, prowadziła do wymiany kadr naukowych w Polsce. Polityka naukowa państwa posługiwała się w tym względzie różnymi narzędziami. Jednym z instrumentów nowej władzy w promowaniu „odpowiednich ludzi” i wybranych ośrodków było ich odgórne finansowanie, a także inne czynniki, np. wyrażanie zgody na udział w zagranicznych sympozjach, uczestnictwo w międzynarodowych towarzystwach naukowych itp.⁴¹. Powstawały w tym czasie instytuty naukowe, tworzone przez ludzi sprawdzonych politycznie i lojalnych nowej władzy⁴². Powstał wówczas resortowy Instytut Hematologii w Warszawie, który w ciągu dziesięciu lat stał się wiodącym ośrodkiem badawczym i klinicznym w kraju.

Zastosowanie dikumarolu w badaniach eksperymentalnych oraz w terapii klinicznej

W powołanym w 1951 r. Instytucie Hematologii, w początkowych latach jego działalności priorytetem była koordynacja dzia-

³⁸ L. Hirszfeld, L. Paszkiewicz, I. Hausman, K. Rowiński (red.), *Dziesięciolecie medycyny w Polsce Ludowej*, Warszawa 1954, s. 235, 236; H. Kowarzyk, *Badania nad mechanizmem konwersji protrombiny w trombinę*, Poznań 1951.

³⁹ S. Niewiarowski, op. cit., s. 56; L. Brag, A. Gosztyło, *Bibliografia prac Hugona i Zofii Kowarzyków*, „Magistro et Medico” 1988, t. 5.

⁴⁰ „Trombinogeneza obniża w osoczu krwi i roztworach globulin miano antyplazminy. W roztworach globulin wolnych od antyplazminy trombinogeneza nie ma wpływu na aktywację plazminy” – S. Niewiarowski, op. cit., s. 56.

⁴¹ AAN, Polska Zjednoczona Partia Robotnicza, Komitet Centralny, Wydż. Zagraniczny – Ministerstwo Zdrowia, korespondencja z lat 1949–1953, sygn. 237/XXII/80, kk. 1–142.

⁴² W. Noszczyk, *Resortowe instytuty naukowo-badawcze*, [w:] W. Noszczyk (red.), *Dzieje medycyny w Polsce*, t. 3, lata 1944–1989, Warszawa 2016, s. 177–230; P. Hübner, *Polityka naukowa w Polsce w latach 1944–1953. Geneza systemu*, Wrocław–Warszawa–Kraków 1992, s. 678–748.

łań związanych ze służbą krwi, jednak organizowano w nim równocześnie pracownie doświadczalne, w których rozwijano zespoły badawcze⁴³.

Jednym z kierunków poszukiwań naukowych były prace nad układem krzepnięcia. Odkrycie dikumarolu i możliwość jego syntezy umożliwiały eksperymenty na zwierzętach *in vivo*, jak również prace w ramach badań laboratoryjnych *in vitro*. Wykorzystywano dwie pochodne kumaryny uzyskane przez Irenę Chmielewską: 3/1-amylalkil-4-hydroksykumarynę oraz 2/3- fenylalkyl-4-hydroksykumaryn⁴⁴. Poza tym stosowano preparaty będące syntetycznymi pochodnymi dikumarolu, produkowane w różnych krajach pod różnymi nazwami handlowymi: Tromeksan – Pelentan (S.P.O.F.A. Czechosłowacja), Sintrom, Acenokumarin (Geigy), Marcoumar (Roche), warfaryna, kumopiran i inne, jednak mechanizm działania przeciwzakrzepowego wszystkich tych leków był taki sam⁴⁵.

W Instytucie Hematologii poznawano mechanizm działania dikumarolu, badano zjawiska patofizjologiczne zachodzące pod wpływem tej substancji w organizmach zwierząt i ludzi oraz prowadzono próby kliniczne w leczeniu pochodnymi dikumarolu u ludzi⁴⁶. Wykorzystywano do tych celów pracownie doświadczalne oraz oddziały kliniczne instytutu, jednak w miarę rozwoju jego działalności badawczej i poszerzania jej zakresu narastały problemy lokalowe i niedostatki ekonomiczne, co przekładało się na efektywność prac⁴⁷.

Od 1951 r. badania nad układem krzepnięcia prowadził w instytucie m.in. Stefan Niewiarowski, który wydał w 1954 r. ważną publikację pt.

⁴³ R.E. Paliga, *Nauka medyczna w służbie narodu. Historia powstania Instytutu Hematologii w Warszawie*, „Medycyna Nowożytna” 2024, t. 30, supl. 2, s. 85–104; <https://doi.org/10.4467/12311960MN.24.036.20094>.

⁴⁴ AAN, IH, Rada Naukowa, Protokoły obrad z materiałami, lata 1958–1959, sygn. 2/2582/0/1/6; k. 50; Irena Chmielewska (1905–1987), od 1951 r. kierownik Zakładu Biochemii Instytutu Farmaceutycznego, zainicjowała produkcję witaminy K i dikumarolu w Polsce – H. Lichočka, Irena Chmielewska, [w:] W. Baraniewski, W. Tygielski, A.K. Wróblewski (red.), *Portrety uczonych: Profesorowie Uniwersytetu Warszawskiego po 1945 roku*, Warszawa 2016, s. 194.

⁴⁵ M. Niewiarowska, Z. Węgrzynowicz, *Wpływ pochodnych dikumarolu na układ fibrynolityczny osocza*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4, s. 464; S. Niewiarowski, op. cit., s. 88, 104.

⁴⁶ M. Niewiarowska, Z. Węgrzynowicz, op. cit., s. 464–466.

⁴⁷ Analizując dokumenty i zapisy posiedzeń Rady Naukowej Instytutu, należy stwierdzić, że na każdym zebraniu poruszane były sprawy administracyjne i gospodarcze, zgłaszane problemy lokalowe i niedobory rzeczowe, planowano też budowę nowego gmachu dla instytutu już w 1954 i 1955 roku; AAN, IH, Rada Naukowa, Protokoły obrad z materiałami, 1955–1956 sygn. 2/2582/0/1/5; k. 40

Krzepnięcie krwi⁴⁸. Na skutek szybkiego rozwoju nauki o krzepnięciu musiała ona zostać uzupełniona i przereklamowana w krótkim czasie.

W badaniach prowadzonych w latach 50. w instytucie wykazano, że mechanizm działania dikumarolu sprowadza się do zahamowania syntezy protrombiny w wątrobie oraz do zahamowania syntezy czynników VII, IX i X⁴⁹. W 1960 r., w drugim wydaniu swojej monografii, Niewiarowski opisał m.in. badania potwierdzające, że podawanie dikumarolu i jego pochodnych powoduje obniżenie czynników VII, IX i X (dawniej – czynnika Stuarta) oraz poziomu protrombiny⁵⁰.

Homeostaza

W latach 50. XX w. przypuszczano, że krzepnięcie i krwawienie są procesami połączonymi, że wpływają na siebie, było jednak zbyt wcześnie na formułowanie tak śmiałych teorii.

Badano powiązania metaboliczne fibrynolizy (czyli rozpuszczania skrzepu) z mechanizmami krzepnięcia krwi. Polscy badacze pisali w publikacji z 1956 r.: „Istnieją poglądy, że mechanizm krzepnięcia jest powiązany ściśle z mechanizmem fibrynolizy. W związku z tym interesujące było przebadanie, w jaki sposób antykoagulanty – inhibitory układu protrombinowego wpływają na układ fibrynolityczny osocza”⁵¹. Jednak jeszcze w 1960 r. mechanizm konwersji protrombiny w trombinę nie był poznany i nie sformułowano teorii tego procesu akceptowalnej przez wszystkich ówczesnych badaczy⁵². Zauważono jednak, że w zależności od warunków możliwe są różne szlaki metaboliczne tej przemiany. Był to wówczas temat nowatorski, co sprawiało, że badania nad korelacjami krzepnięcia w aspekcie homeostazy prowadzono w laboratoriach nie tylko w Polsce, ale i na świecie.

W latach 50. XX w., aby poznać mechanizm tego zjawiska, w Pracowni Biochemii Klinicznej (kierownik Edward Kowalski) i Zakładzie Fizjopatologii (kierownik Jerzy Panasewicz) Instytutu Hematologii prowadzono prace doświadczalne (z udziałem zwierząt) nad możliwościami rozpuszczania zakrzepów.

⁴⁸ S. Niewiarowski, op. cit.

⁴⁹ Ibidem, s. 88.

⁵⁰ Ibidem; przedłużenie czasu protrombinowego u osób przyjmujących dikumarol (lub jego pochodne) oraz w awitaminozach K i w chorobach wątroby były już znane i potwierdzone m.in. przez Hugona Kowarzyka w latach 40. XX w.

⁵¹ M. Niewiarowska, Z. Węgrzynowicz, op. cit., s. 464.

⁵² S. Niewiarowski, op. cit., s. 32.

Stosowano w tym celu leki będące pochodnymi heparyny i dikumarolu, ale również enzymy: plazminogen, plazminę i streptokinazę⁵³. Były to pionierskie badania nad możliwościami rozpuszczania skrzepów w organizmach żywych, pierwsze w Polsce prace nad wpływem wlewów streptokinazy i plazminy na doświadczalnie tworzone zakrzepy oraz na układ krzepnięcia krwi u kotów⁵⁴. Nie uzyskano efektu trombolizy (rozpuszczenia skrzepów) za pomocą preparatów enzymatycznych otrzymanych w Instytucie, jednak stwierdzono, że obserwowane procesy rzuciły nowe światło na skomplikowane procesy fibrynogenolizy, fibrynolizy i trombolizy⁵⁵. Na podstawie obserwacji doświadczalnych na zwierzętach stwierdzono natomiast, że pochodne heparyny i dikumarolu można stosować w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów, co wykorzystano w praktyce klinicznej.

Innymi ciekawymi pracami były badania nad wpływem różnych warunków środowiskowych i fizycznych na układ krzepnięcia. W Zakładzie Fizjopatologii Instytutu Hematologii poznawano m.in. procesy krzepnięcia i fibrynolizy w hipotermii, prowadząc eksperymenty w tym zakresie na kotach⁵⁶. Prowadzono również obserwacje w jaki sposób czynniki fizyczne, np. promienie X, wpływają na ludzką krew, na jej składowe morfologiczne i zachodzące w niej procesy metaboliczne⁵⁷.

W trakcie wieloletnich doświadczeń odkryto fakty dotychczas nieznanne, a niezbędne wg badaczy do zrozumienia procesu fibrynolizy, czyli rozpuszczenia skrzepu. Takim faktem było m.in. stwierdzenie, że plazminogen⁵⁸ występuje nie tylko w osoczu krwi, lecz także w niektórych narządach człowieka. W związku z tym badano zawartość poszczególnych elementów układu fibrynolitycznego w tkankach zmarłych⁵⁹.

⁵³ E. Kowalski, Z. Latałło, S. Niewiarowski, K. Marczak, J. Panasewicz, *Wpływ plazminy i streptokinazy na układ krzepnięcia krwi kota in vivo*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1957, t. 12, nr 32, s. 1221–1226.

⁵⁴ AAN, IH, Rada Naukowa, Protokoły obrad z materiałami, 1958–1959, sygn. 2/2582/0/1/6, k.45.

⁵⁵ Obserwacje zbliżyły badaczy to odkrycia układu homeostazy, czyli równowagi między układem krzepnięcia i układem krwawienia.

⁵⁶ AAN, IH, Rada Naukowa, Protokoły obrad z materiałami, 1958–1959, sygn.2/2582/0/1/6, k. 44.

⁵⁷ Ibidem, k. 51.

⁵⁸ Nieaktywne białko, które jest proenzymem dla plazminy (enzym rozpuszczający fibrynę budującą skrzepy). Obecne nazwy – fibrynolizyna, fibrynaza. plazmina jest z kolei tkankowym aktywatorem plazminogenu.

⁵⁹ „Pobrano tkanki 40 zwłok ludzkich bezpośrednio po sekcji lub po przechowaniu w stanie zamrożenia” E. Kowalski, M. Kopeć, Z. Latałło, S. Roszkowski, N. Sendys, *Fibrynoliza tkankowa*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4, s. 451–458.

Były to badania, które zapoczątkowały wieloletnie poszukiwania i doprowadziły do odkrycia współczesnego czynnika TF⁶⁰.

Po serii badań stwierdzono, że tkanki ludzkie zawierają nieznane czynniki, które wykazują czynność fibrynolityczną i proteolityczną⁶¹. Badając układ krzepnięcia i fibrynolizy odkryto, że podczas rozpadu fibrynogenu (proteoliza) powstaje silnie działający antykoagulant, który specyficznie hamuje trombinę (specyficznie, czyli w sposób celowany)⁶². Opracowano również sposób na wyizolowanie tego antykoagulantu (TF).

Podczas doświadczeń obserwowano nieznane mechanizmy i reakcje sugerujące istnienie niewyizolowanych dotąd czynników uczestniczących w krzepnięciu krwi. U schyłku lat 50. XX w. uznano, że obowiązującą wówczas teorię o dwustopniowym schemacie aktywacji fibrynolizy należy traktować jako hipotezę roboczą⁶³.

W Instytucie Hematologii w tamtym okresie analizowano również aktywność plazminogenu ludzkiego i wołowego oraz poszukiwano mechanizmów aktywacji fibrynolizy⁶⁴. Uczni prowadzili badania nad układem fibrynolitycznym u zwierząt doświadczalnych w kooperacji z dr Alfred L. Copleyem z Charing Cross Medical Hospital w Londynie⁶⁵.

W Oddziale Wewnętrznym (kierownik Władysław Ławkowicz) i w Pracowni Biochemii Klinicznej (kierownik Edward Kowalski) Instytutu Hematologii⁶⁶ w Warszawie w 1956 i 1957 r. większość prac badawczych dotyczyła układu krzepnięcia: prowadzono badania nad patofizjologią układu krzepnięcia oraz nad aspektami klinicznymi

⁶⁰ Por. wstęp do niniejszego artykułu.

⁶¹ E. Kowalski, M. Kopeć, Z. Latańo, S. Roszkowski, N. Sendys, op. cit., s. 457.

⁶² S. Niewiarowski, E. Kowalski, J. Stachurska, *Wpływ nowoodkrytego antykoagulantu antytrombiny VI na krzepnięcie krwi*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4, s. 459–460.

⁶³ Z. Latańo, S. Niewiarowski, *Porównawcze badania nad układem fibrynolitycznym osocza człowieka, wołu i świnki morskiej*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4, s. 461.

⁶⁴ AAN, IH, Rada Naukowa, Protokoły obrad z materiałami 1958–1959, sygn. 2/2582/0/1/6, k. 51.

⁶⁵ „Dzięki sugestiom dr Capleya zajęliśmy się badaniami porównawczymi nad fibrynolizą w euglobulinach różnych zwierząt. Doprowadziło nas to m.in. do stwierdzenia niezwykle łatwo aktywującej się plazminy w euglobulinach świnki morskiej”. Warto podkreślić, że w Instytucie Hematologii przygotowywano globuliny z osocza człowieka, wołu, konia, świni, barana, psa, kota, królika, chomika, świnki morskiej metodą Hugona Kowarzyka i Karola Buluka oraz badano czas fibrynolizy po rekalcynacji (uwapnienie) w temp. 37°C. – Z. Latańo, S. Niewiarowski, op. cit., s. 461.

⁶⁶ Dyrektorem Instytutu Hematologii był wówczas Andrzej Trojanowski.

w przebiegu różnego rodzaju schorzeń⁶⁷. Opracowywano sposoby wyizolowania składników układu krzepnięcia oraz techniczne aspekty produkcji odpowiednich preparatów składających się z czynników układu krzepnięcia. Prowadzono badania nad enzymami fibrynolitycznymi. Szczególnie interesujące i nowatorskie były badania nad poznawaniem mechanizmu fibrynolizy, w czym wykorzystywano pochodne dikumarolu⁶⁸. W Pracowni Biochemii Klinicznej otrzymywano preparaty krwi i preparaty krzepnięcia wg metod własnych lub częściowo zmodyfikowanych. Były to: fibrynogen, trombina, plazminogen, plazmina, czynnik VII i czynnik IX. Otrzymywane preparaty wykorzystywano do badań doświadczalnych⁶⁹.

Wśród zainteresowań naukowych pracowników Instytutu nie mogło zabraknąć badań nad hemofilią. Na przełomie lat 40. i 50. XX w. znane już były przyczyny tej choroby. O tym, że niedobór czynników VIII (hemofilia A) i IX (hemofilia B) powoduje wystąpienie objawów klinicznych dowiedziano się odpowiednio w 1937 i 1952 r. Z inicjatywy naukowców z Pracowni Biochemii Klinicznej podjęto akcję rejestracji i przebadania wszystkich chorych na hemofilię i choroby pokrewne (skazy krwotoczne) na terenie całej Polski. Aby uzyskać dane o chorych, wysyłało się zapytania w formie ankiet do wszystkich klinik chorób wewnętrznych i oddziałów chorób wewnętrznych w kraju⁷⁰. Było to pierwsze w Polsce kompleksowe zestawienie chorych na hemofilię, które z jednej strony dostarczało populacyjny materiał badawczy dla badań naukowych w Instytucie, a z drugiej – niosło praktyczne korzyści dla pacjentów. Miało prowadzić do usprawnienia w leczeniu i dystrybucji preparatów krwi niezbędnych do tego leczenia. W 1957 r. zarejestrowano 160 chorych. Po roku, jak podawano w sprawozdaniach zarejestrowanych 160 przypadków hemofilii, liczba przebadanych pacjentów wynosiła 130. Poza tym podawano dane statystyczne dotyczące typów choroby: – 85% przypadków stanowiła hemofilia A, 5% – hemofilia B i cztery przypadki choroby, którą określono jako „hemofilia naczyńniowa”⁷¹. Biorąc pod uwagę fakt, że czynnik X (Christmasa), którego niedobór wywołuje hemofilię typu B został odkryty stosunkowo niedawno, bo w 1952 r., uwzględnienie tych badań w przygotowywaniu polskich statystyk świadczy o dobrej organizacji pracy Instytutu.

⁶⁷ AAN, IH, Rada Naukowa, protokoły obrad z materiałami 1958–1959, sygn. 2/2582/0/1/6, k. 49.

⁶⁸ Ibidem, kk. 49, 50.

⁶⁹ Ibidem, k. 50.

⁷⁰ Ibidem, k. 138.

⁷¹ Ibidem, k. 50.

Co ważne – w 1958 r. opracowano w Instytucie Hematologii instrukcję o przygotowywaniu i przetaczaniu osocza mrożonego dla hemofiliików⁷². Zorganizowano też współpracę w tym zakresie z ortopedami, bowiem najczęstszymi powikłaniami w hemofilii są wylewy krwawe do stawów powodowane ich codziennym użytkowaniem i obciążeniem⁷³. Nieodpowiednio leczone lub powtarzające się prowadzą do destrukcji tkanek i ciężkiego kalectwa.

Przy Instytucie Hematologii a Warszawie została utworzona Poradnia dla Chorych na Hemofilię, w której konsultowano pacjentów z całej Polski⁷⁴.

W tym czasie krakowscy hematolodzy również interesowali się zaburzeniami krzepnięcia krwi. Lekarze skupieni w II Klinice Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Krakowie, której kierownikiem był Tadeusz Tempka, pisali w artykule z 1959: „Wzrastająca stopniowo ilość kazuistycznych przypadków hemofilii B, choroby Christmasy, notowana w piśmiennictwie zagranicznym, pozostaje jak dotąd w rażącym niestosunku do zupełnie znikomej ilości odpowiednich doniesień podawanych przez autorów krajowych”⁷⁵.

W oddziałach klinicznych Instytutu Hematologii stosowano pochodne dikumarolu, a później prowadzono długoletnie obserwacje kliniczne w ramach Poradni Przeciwwzakrzepowej (kierownik Marek Wirecki) zorganizowanej przy Oddziale Chorób Wewnętrznych⁷⁶. Po kilku latach obserwacji klinicznych stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali sintrom z powodu choroby wieńcowej, miażdżycy lub po zawałach serca, zgłaszali zmniejszenie dolegliwości bólowych serca, a u niektórych nastąpiła poprawa w obrazie elektrokardiograficznym. Poza tym w grupie tej stwierdzono zmniejszeni poziomu cholesterolu we krwi. Ponowne zawały, nowe zdarzenia sercowo-naczyniowe i na-

⁷² Ibidem, k.154.

⁷³ S. Niewiarowski, op. cit., s. 76.

⁷⁴ Ibidem, s. 75.

⁷⁵ T. Tempka, A. Kostkowski, C. Stypulkowski, *Niedobór Czynnika IX, choroba Christmasy u dwóch braci*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 1, s. 69.

⁷⁶ AAN, IH, Rada Naukowa, Protokoły obrad z materiałami 1958–1959, sygn. 2/2582/0/1/6, k. 50; M. Wirecki, *Długotrwałe stosowanie sintromu w dławicy piersiowej*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4, s. 467–478. W publikacji z 1960 r., Stanisław Niewiarowski pisał o Ośrodku Długotrwałego Leczenia Środkami Przeciwwzakrzepowymi działającym przy Instytucie Hematologii w Warszawie oraz wymienił choroby, podczas leczenia których stosowano pochodne dikumarolu – niewydolność wieńcowa lub przebyty zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków z incydentem zatorowo zakrzepowym, w wywiadzie, nawracające zakrzepy – S. Niewiarowski, op. cit., s. 105.

głe zgony również były zdecydowanie rzadsze w grupie pacjentów otrzymujących sintrom. Były to pierwsze badania kliniczne w Polsce, prowadzone w nowoczesny sposób, z uwzględnieniem grupy kontrolnej, które trwały wiele lat. Potwierdzały one jednoznacznie korzyści leczenia przeciwzakrzepowego pochodnymi kumaryny i/lub innymi antykoagulantami. Wyniki badań przedstawiono na IV Zjeździe Polskiego Towarzystwa Hematologicznego w Warszawie w listopadzie 1957 r.⁷⁷

Pracownicy Instytutu Hematologii publikowali swoje badania nad układem krzepnięcia w czasopiśmie polskich i zagranicznych tego okresu⁷⁸. Dorobek Pracowni Biochemii został zaprezentowany w ramach wystawy naukowej zatytułowanej „Some aspects of fibrinolysis”, którą zaprezentowano na VI Europejskim Zjeździe Hematologów w Kopenhadze⁷⁹. Podczas zjazdu wygłoszono też referaty, prezentujące polskie dokonania⁸⁰. Temat badania układu krzepnięcia był również ujmowany w corocznych planach naukowych Instytutu⁸¹.

Pokłosiem wieloletnich i intensywnych prac nad układem krzepnięcia prowadzonych w różnych ośrodkach naukowych w Polsce były liczne prace habilitacyjne, stanowiące podsumowanie badań pionierów polskiej hematologii. Mimo, że badania doświadczalne i obserwacje kliniczne prowadzono w latach 50. XX w., ich efekty zostały wydane drukiem dopiero w latach 60. Z wielu prac kilka zasługuje na szczególną uwagę. Są to następujące publikacje:

⁷⁷ AAN, IH, Rada Naukowa, Protokoły obrad z materiałami 1958–1959, sygn. 2/2582/0/1/6, k. 50.

⁷⁸ M. Kowalski, Z. Latałło, S. Niewiarowski, K. Marczak, J. Panasewicz, *Wpływ wleatów streptokinazy i plazminy na doświadczalne zakrzepy i układ krzepnięcia krwi u kotów*, „Acta Physiologica Polonica” 1957, t. 8, s. 390; N. Niewiarowska, *Wpływ hipotermii fizycznej na układ krzepnięcia krwi i fibrynolizy u kotów*, „Acta Physiologica Polonica” 1957, t. 8, s. 482; Z. Latałło, J. Panasewicz, I. Chmielewska, J. Cieślak, *Witaminy i antywitaminy K. badania biologiczne nad czynnością przeciwkrzepliwą pochodnych 4-hydroksykumaryny*, Biuletyn P.A.N. 1957, nr 1, s. 5; S. Niewiarowski, E. Kowalski, J. Stachurska, op. cit., s. 459.

⁷⁹ AAN, Rada Naukowa IH, protokoły obrad z materiałami 1958–1959, sygn. 2/2582/0/1/6, k.51.

⁸⁰ Referaty prezentowane na konferencji: E. Kowalski, M. Kopeć, Z. Latałło, S. Roszkowski, N. Sendys: *On the cocurrence of plasminogen like proenzyme in human tissue*; S. Niewiarowski, K. Kowalski: *Formation during proteolysis of fibrinogen*; Z. Latałło, *Recent investigation on the activation of plasminogen*; E. Kowalski, Z. Latałło, S. Niewiarowski, *Some aspects of fibrinolysis* – wystawa naukowa; AAN, IH, Rada Naukowa, Protokoły obrad z materiałami 1958–1959, sygn. 2/2582/0/1/6, k. 68.

⁸¹ AAN, IH, Rada Naukowa, Protokoły obrad z materiałami 1958–1959, sygn. 2/2582/0/1/6, k. 70.

- Maria Kopeć z Instytutu Hematologii w Warszawie: *Fibrynoliza utajona i jej znaczenie w fizjopatologii i klinice*, PZWL, Warszawa 1963;
 - Ryszard Fidelski z Wojskowej Akademii Medycznej, *Badania porównawcze nad izolowanymi składnikami układu krzepnięcia*, Wyd. Wojskowa Akademia Medyczna, Łódź 1960;
 - Henryk Gaertner z III Kliniki Chorób Wewnętrznych w Krakowie, *Krzepnięcie krwi: fizjologia i patologia układu hemostazy*, Wyd. Akademia Medyczna Kraków, Kraków 1960;
- oraz prace z Białegostoku, które powstawały pod kuratelą Stanisława Niewiarowskiego, kontynuującego swoją karierę naukową w latach 60. tym ośrodku.

Zakończenie

Maria Kopeć we wstępie swojej książki pisała: „W ostatnich kilkunastu latach równoległe z burzliwym rozwojem nauki o krzepnięciu krwi rozrosła się prawie do rozmiarów odrębnej gałęzi biochemii klinicznej wiedza o układzie fibrynolitycznym krwi. Intensywne badania eksperymentalne i kliniczne doprowadziły do poznania własności chemicznych niektórych składników układu fibrynolitycznego, fizjopatologicznego znaczenia i mechanizmów aktywacji tego układu oraz wzajemnych powiązań z układem krzepnięcia”⁸².

Tak wielki rozwój i przyspieszenie ewolucji wielu dziedzin było ściśle związane z odkryciem dikumarolu, substancji wpływającej na krzepnięcie krwi. Dzięki badaniom doświadczalnym z udziałem zwierząt, którym aplikowano pochodne dikumarolu, poznawano strukturę patofizjologiczną układu krzepnięcia. A to doprowadziło w efekcie do ewolucji teorii krzepnięcia w kierunku ustalenia zjawiska homeostazy – równowagi. Dzięki pochodnym dikumarolu rozwijały się również nowe metody diagnostyczne, stosowane do dziś w medycynie. Heparyna i dikumarol, substancje pochodzenia naturalnego, zmieniły los chorych. Stosowane w leczeniu ciężkich, chorób i w profilaktyce, spowodowały wydłużenie okresu przeżycia pacjentów oraz poprawiło ich rokowania. Dzięki poznaniu mechanizmów regulacji krzepnięcia możliwy stał się rozwój medycznych nauk klinicznych, zarówno zabiegowych, jak i dotyczących medycyny niezabiegowej.

⁸² M. Kopeć, *Fibrynoliza utajona i jej znaczenie w fizjopatologii i klinice*, Warszawa 1963, s. 7.

BIBLIOGRAFIA

Źródła

- Archiwum Akt Nowych, Polska Zjednoczona Partia Robotnicza Komitet Centralny, Wydz. Zagraniczny – Ministerstwo Zdrowia, korespondencja z lat 1949–1953, sygn. 237/XXII/80, kk.1–142.
- AAN Rada Naukowa, protokoły obrad z materiałami, 1958–1959 sygn. 2/2582/0/1/6.
- AAN Rada Naukowa, protokoły obrad z materiałami, 1955–1956 sygn. 2/2582/0/1/5.
- Aleksandrowicz J., *III Klinika Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Krakowie w latach 1950–1955*, Wyd. AM, Kraków 1955.
- Allen E.V., Waugh J.M., *A preparation from spoiled sweet clover [3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: a clinical study*, „JAMA” 1942, t. 120.
- Dam H., Schönheyder F., *A deficiency disease in chicks resembling scurvy* „Biochemistry of Journal” 1934, t. 28.
- Dale D.U., Jaques L.B., *The Prevention of Experimental Thrombosis by Dicoumarin*, „Canadian Medical Association Journal” 1942, t. 46, nr 6.
- Jakowicki A., *Przyczynki do badań nad fizjologicznym działaniem przelania krwi. Transfuzjo sanguinis*, „Gazeta Lekarska” 1875, nr 1, nr 2, nr 3, nr 5, nr 6, nr 8, nr 11.
- Kirchmayer S., Bromowiczowa K., *Różnica „czasu protrombiny” przed i po podaniu małych dawek Pelatanu Rapid jako nowa próba czynnościowa wątroby*, „Przegląd Lekarski” 1950, nr 3.
- Kopeć M., *Fibrynoliza utajona i jej znaczenie w fizjopatologii i klinice*, PZWL, Warszawa 1963.
- Kowalski E., Latałło Z., Niewiarowski S., Marczak K., Panasewicz J., *Wpływ plazminy i streptokinazy na układ krzepnięcia krwi kota in vivo*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1957, nr 32, t. 12.
- Kowalski M., Latałło Z., Niewiarowski S., Marczak K., Panasewicz J., *Wpływ wlewów streptokinazy i plazminy na doświadczalne zakrzepy i układ krzepnięcia krwi u kotów*, „Acta Physiologica Polonica” 1957, t. 8, nr 3–3a.
- Kowalski E., Kopeć M., Latałło Z., Roszkowski S., Sendys N., *Fibrynoliza tkankowa*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4.
- Kowarzyk H., *Nowoczesne poglądy na mechanizm krzepnięcia krwi*, „Nowiny Lekarskie” 1932, nr 2.

- Kowarzyk H., *Badania nad mechanizmem konwersji protrombiny w trombinę*, PTPN, Poznań 1951.
- Krzyżanowska P., Walkowiak J., *Witamina K i jej biologiczne znaczenie*, „Family Medicine & Primary Care Review” 2010, t. 12.
- Loewe L., Hirsch H., Grayzel D., Kashadan F., *Badania nad porównawczym działaniem heparyny i dikumarolu na skrzep in vivo*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, t. 33.
- Latałło Z., Niewiarowski S., *Porównawcze badania nad układem fibrynolitycznym osocza człowieka, wołu i świnki morskiej*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4.
- Latałło Z., Panasewicz J., Chmielewska I., *Witaminy i antywitaminy K. badania biologiczne nad czynnością przeciwkrzepliwa pochodnych 4-hydroksykumaryny*, „Biuletyn PAN” 1957, t. 1, nr 5.
- McLean J.A.Y., *The discovery of heparin*, „Circulation” 1959, t. 19, nr 1.
- Minakowski W., *Heparyna i inne związki przeciwkrzepliwe*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1949, nr 49.
- Morawitz P., *Die chemie der blutgerinnung*, „Ergebnisse der Physiologie” 1905, t. 4, nr 1.
- Morawitz P., *Blut und Blutkrankheiten*, „Springer Berlin Heidelberg” 1912.
- Niewiarowski S., *Krzepnięcie krwi*, PZWL, Warszawa 1960.
- Niewiarowska M., Węgrzynowicz Z., *Wpływ pochodnych dikumarolu na układ fibrynolityczny osocza*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4.
- Niewiarowski S., Kowalski E., Stachurska J., *Wpływ nowoodkrytego antykoagulantu antytrombiny VI na krzepnięcie krwi*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4.
- Niewiarowska N., *Wpływ hipotermii fizycznej na układ krzepnięcia krwi i fibrynolizy u kotów*, „Acta Physiologica Polonica” 1957, t. 8, nr 4.
- Roderick L.M., *A problem in the coagulation of the blood: „Sweet clover disease of cattle”*, „American of Journal Physiology” 1931, nr 96.
- Stahmann M.A., Huebner C.F., Link K.P., *Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent*, „Journal Biology & Chemistry” 1941, t. 138.
- Szperl L., Chmielnicka A., *O działaniu siarki na kumarynę*, *Sprawozdanie z posiedzeń towarzystwa Naukowego Warszawskiego XXIX*, 1936, wydział III, odbitka <https://polona.pl/item-view/9a1c6453-d9ae-468e-8eeb-b39beb3e76be?page=2>.
- Tempka T., *Choroby układu krwiotwórczego*, t. 1. PZWL, Warszawa 1950.

Tempka T., Kostkowski A., Stypułkowski C., *Niedobór Czynnika IX, choroba Christmasy u dwóch braci*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 1.

Wirecki W., *Długotrwałe stosowanie syntromu w dławicy piersiowej*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1959, t. 29, nr 4.

Opracowania

Bell R.G., Matschiner J.T., *Warfarin and the inhibition of vitamin K activity by an oxide metabolite*, „Nature” 1972, t. 237, nr 5349.

Bieniek J., et al., *Witamina K a kalcyfikacja naczyń krwionośnych*, „Choroby Serca i Naczyń” 2015, t. 12, nr 3.

Boulton W., *A hundred years of cascading—started by Paul Morawitz (1879–1936), a pioneer of haemostasis and of transfusion*, „Transfusion Medicine” 2006, t. 16, nr 1.

Brag L., Gosztyło A., *Bibliografia prac Hugona i Zofii Kowarzyków*, „Magistro et Medico” 1988, t. 5.

Brotman D.J., et al., *Virchow’s triad revisited*, „Southern Medical Journal” 2004, t. 97, nr 2.

Chung I., Lip G.Y.H., *Virchow’s triad revisited: blood constituents*, „Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis” 2003, t. 33, nr 5–6.

Hirszfeld L., Paszkiewicz L., Hausman I., Rowiński K. (red.), *Dziesięciolecie medycyny w Polsce Ludowej*, PZWL, Warszawa 1954.

Gamski M., *Wkład Profesora Hugona Kowarzyka w rozwój kardiologii*, „Kardiologia Polska” 1988, t. 31, nr 7.

Gutt R., *Dzieje nauki o krwi*, PZWL, Warszawa 1975.

Heestermans M., Poenu G., Hamzeh-Cognasse H., Cognasse H., Bertolotti L., *Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications*, „Cells” 2022, nr 11, <https://doi.org/10.3390/cells11203214>.

Hübner P., *Polityka naukowa w Polsce w latach 1944–1953. Geneza systemu*, Zakład Narodowy im. Ossolińskich – Wydawnictwo Polskiej Akademii Nauk, Wrocław–Warszawa–Kraków 1992.

Jurczyszyn A., Gryglewski R.W. (red.), *Profesor Tadeusz Tempka, pionier polskiej hematologii*, Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2022.

Kresge N., Simoni R.D., Hill R.L., *Hemorrhagic sweet clover disease, dicumarol, and warfarin: the work of Karl Paul Link*, „Journal of Biological Chemistry” 2005, t. 280, nr 8.

Kushner A., et al., *Virchow triad*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969519/>.

- Kyrle P.A., Eichinger S., *Is Virchow's triad complete?*, „Blood, The Journal of the American Society of Hematology” 2009, t. 114, nr 6.
- Lam C.R., *The strange story of Jay McLean, the discoverer of heparin*, „Henry Ford Hospital Medical Journal” 1985, t. 33, nr 1.
- Lichocka H., Irena Chmielewska [w:] W. Baraniewski, W. Tygielski, A.K. Wróblewski (red.), *Portrety uczonych: Profesorowie Uniwersytetu Warszawskiego po 1945*, Wyd. Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa 2016.
- Marcum J.A., *William Henry Howell and Jay McLean: the experimental context for the discovery of heparin*, „Perspective in Biology and Medicine” 1990, t. 33, nr 2, doi: 10.1353/pbm.1990.0015. PMID: 2406697.
- Marcinkowska M., Fejkis-Zajączkowska N., Kołaczkowski M., *Przełomowe odkrycia w historii farmacji – dziełem przypadku*, „Kosmos” 2021, t. 70, nr 4.
- Mueller R., Scheidt L., *History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development and directions for the future*, „Circulation” 1994, t. 89, nr 1.
- Noszczyk W., *Resortowe instytuty naukowo-badawcze* [w:] W. Noszczyk (red.), *Dzieje medycyny w Polsce t. 3, lata 1944–1989*, PZWL, Warszawa 2016.
- Paliga R.E., *O potrzebie badań nad historią hematologii*, „Kwartalnik Historii Nauki i Techniki” 2021, nr 1.
- Paliga R.E., *Nauka medyczna w służbie narodu. Historia powstania Instytutu Hematologii w Warszawie*, „Medycyna Nowożytna” 2024, t. 30, supl. 2, <https://doi.org/10.4467/12311960MN.24.036.20094>.
- Pirmohamed M., *Warfarin: almost 60 years old and still causing problems*, „British Journal of Clinical Pharmacology” 2006, t. 62, nr 5.
- Rudowski W., *25-lecie działalności Instytutu Hematologii w Warszawie (1951–1976)*, [w:] W. Rudowski, J. Kościelak, W. Ostrowska, *Instytut Hematologii w Warszawie*, PZWL, Warszawa 1976.
- Shehab A., et al., *Novel oral anticoagulants and the 73rd anniversary of historical warfarin*, „Journal of the Saudi Heart Association” 2016, t. 28, nr 1.
- Skarżyński B., *Nauki medyczne*, [w:] B. Suchodolski (red.), *Dziesięć lat rozwoju nauki w Polsce Ludowej*, PZWL, Warszawa 1956.
- Stępińska J., Wozakowska-Kapłon B., Pruszczyk P., Z. Kalarus, *Non-vitamin K oral antagonist no more new!*, „Kardiologia Polska” 2014, t. 72, nr 9.

- Stenflo J., Fernlund P., *β -Hydroxyaspartic acid in vitamin K-dependent plasma proteins from scorbutic and warfarin-treated guinea pigs*, „FEBS letters” 1984, t. 168, z. 2.
- Watson T., Shantsila E., Lip G.Y.H., *Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited*, „The Lancet” 2009, t. 373, nr 9658.
- Whitlon D.S., Sadowski J.A., Suttie J.W., *Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition*, „Biochemistry” 1978, t. 17, nr 8.
- Versteeg H., et al., *New fundamentals in hemostasis*, „Physiological Reviews” 2013, t. 93, nr 1.
- Wintrobe W., *Haematology, the Blossoming of a Science*, Lea & Febiger, Philadelphia 1985.
- Zawilska H., *Fizjologia hemostazy* [w:] A. Dmoszyńska, T. Robak, J. Hus (red.), *Podstawy hematologii*, wyd. 3, Wyd. Czelej, Lublin 2015.