

O B S A H LO 9/2001 – SÚHRNY

• ÚVOD

**EDITA BARÁNKOVÁ: SLOVAKOFARMA – JUBILANT BIELEHO
REZORTU /s. 267**

• EDITORIAL

**Rastislav Dzúrik, Kornélia Štefíková, Viera Spustová: SUPLEMENTÁCIA
VÁPNIKA A VITAMÍNU D V PREVENCII A TERAPII
POSTMENOPAUZÁLNEJ OSTEOPORÓZY /s. 269**

• PÔVODNÉ PRÁCE

**Katarína GAZDÍKOVÁ, Martin GAJDOŠ, Marián, ZEMÁNEK, Štefan
SOMOROVSKÝ, Rastislav DZÚRIK: POROVNANIE RELATÍVNEJ
BIOLOGICKEJ DOSTUPNOSTI DVOCH PRÍPRAVKOV S OBSAHOM
100 MG METOPROLOLU PO JEDNORAZOVOM PODANÍ ZDRAVÝM
DOBROVOĽNÍKOM /s. 273**

SÚHRN:

Východisko: Metoprolol je kardioselektívny betablokátor bez vnútornej sympatikomimetickej aktivity používaný ako antihypertenzívum, antiischemikum a antidysrytmikum. Cieľom predloženej práce bolo porovnať relatívnu biologickú dostupnosť dvoch prípravkov (Vasocardin, Slovakofarma, vz. Betaloc, Astra) s obsahom 100 mg metoprololu.

Súbor a metódy: Do sledovania sme zaradili 25 dobrovoľníkov oboch pohlaví, priemerného veku 23 rokov (19 až 32 rokov), pričom sledovanie ukončilo 24 (jedna žena bola zo

sledovania vyradená pre kolapsový stav). Každému dobrovoľníkovi sme perorálne podali 1 tabletu Vasocardin 100 mg (Slovakofarma, SR) a po týždňovom wash-out 1 tabletu Betaloc 100 mg (Astra, AB, Sweden) resp. naopak, podľa randomizačnej tabuľky.

Na stanovenie plazmatickej koncentrácie sa použila metóda kvapalnej chromatografie s fluorescenčným detektorom. Farmakokinetické parametre sa počítali počítačom pomocou programu PKCALC a PCNONLIN. Biochemické parametre sa merali prístrojom Vitros 250, fy Johnson and Johnson.

Výsledky: Priemerný čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie bol pri testovanom prípravku Vasocardin 100 mg Slovakofarma 1,33 hodiny a pri referenčnom prípravku Betaloc 100 firmy Astra 1,42 hodiny. Priemerná hodnota polčasu eliminácie β testovaného prípravku bola 5,42 h a referenčného prípravku 5,18 hodiny. Priemerná hodnota $C_{\max}$ bola pri testovanom prípravku $160,76 \text{ ug.ml}^{-1}$ v porovnaní s $155,59 \text{ ug.ml}^{-1}$ pri referenčnom prípravku. Priemerná hodnota AUC bola pri testovanom prípravku $1116,6 \text{ ug.h.ml}^{-1}$ v porovnaní s AUC pri referenčnom prípravku $1098,6 \text{ ug.h.ml}^{-1}$. Priemerná hodnota HVD bola 4,52 h pri testovanom prípravku v porovnaní s 4,86 hodín pri referenčnom prípravku.

Záver: Dosiahnuté výsledky porovnania relatívnej biologickej dostupnosti dvoch dostupných perorálnych prípravkov obsahujúcich 100 mg metoprololu (Vasocardin 100 mg Slovakofarma vz. Betaloc 100 mg, Astra) potvrdzujú bioekvivalenciu porovnávaných prípravkov.

Kľúčové slová: beta-blokátory – metoprolol – relatívna biologická dostupnosť.

• PREHLADY

Viera ŠTVRTINOVÁ: ÚČINKY AGAPURÍNU PRI PORUCHÁCH MIKROCIRKULÁCIE /s. 277

SÚHRN:

Choroby ciev sú rovnako staré ako civilizácia sama. Napriek tomu etiopatogenéza chorôb spôsobených poruchami tepnovej, žilovej či lymfatickej cirkulácie je len čiastočne známa, preto kauzálna terapia prakticky neexistuje. V poslednom desaťročí sa však začína stále viac hovoriť o mikrocirkulácii a o jeho úlohe pri vzniku a rozvoji cievnych chorôb. Treba si uvedomiť, že práve mikrocirkulácia je tá časť cievneho riečiska, kde sa stretáva artériový systém s venóznym aj lymfatickým systémom. Zdá sa byť preto racionálne použiť také liečivo, ktoré by účinkovalo práve na úrovni mikrocirkulácie. Pred viac ako 30 rokmi sa do liečby ischemickej choroby dolných končatín zaviedol pentoxifylín. Ako jeho hlavný účinok sa vtedy udávalo zlepšenie deformability erytrocytov, a tým aj prietokových vlastností krvi. V ostatných rokoch sa však zistilo, že pentoxifylín ovplyvňuje nielen erytrocyty, ale aj trombocyty a leukocyty, ako aj ich patologické interakcie s cievny endotelom. Dnes sa pentoxifylín (Agapurín) s úspechom používa pri týchto indikáciách: 1) ateroskleroticky podmienená ischemická choroba dolných končatín v II., III. a IV. štádiu, 2) vaskulitídy, 3) chronická venózna insuficiencia, ulcus cruris.

Kľúčové slová: pentoxifylín – ischemia dolných končatín – mikrocirkulácia – chronická venózna insuficiencia – Agapurín.

Peter JONÁŠ: ACE-INHIBÍTORY V LIEČBE KARDIOVASKULÁRNYCH CHORÔB /s. 281

SÚHRN:

Látky selektívne zasahujúce do renínového-angiotenzínového systému majú kľúčovú úlohu v liečbe artériovej hypertenzie, lebo ovplyvňujú cirkulujúci i lokálny renínový-angiotenzínový systém a tým sa podieľajú nielen na úprave krvného tlaku, ale i na regresii štrukturálnych zmien. Renínový-angiotenzínový systém je možné ovplyvniť na troch úrovniach: inhibíciou renínu (t. č. neexistujú klinicky použiteľné lieky), inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-i, najpočetnejšia skupina limitovaná nežiaducimi účinkami), blokátory receptorov angiotenzínu II (vysokoúčinné s minimom nežiaducich účinkov). ACE-i predstavujú dnes základné lieky v liečbe artériovej hypertenzie bez orgánového poškodenia, ale i s prítomným zlyhaním srdca. ACE-i sú plne indikované po akútnom infarkte myokardu, pri systolickej dysfunkcii ľavej komory a pri mikro- a makrovaskulárnych komplikáciách DM alebo pri súčasnej komorbidite s artériovou hypertenziou. Spirapril ako jeden z reprezentatnov ACE-i svojou farmakokinetikou (24 h účinnosť, dve cesty vylučovania), ale i klinickými štúdiami a poznatkami z praxe predstavuje vysokoúčinný a bezpečný inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu.

Kľúčové slová: Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín - spirapril – blokáda receptorov pre angiotenzín II – systém renín-angiotenzín – bradykinín

Milan CHALABALA: INDULONA® – „VEČNE MLADÝ PRÍPRAVOK“ /s. 285

Kožné choroby, ktorých vznik podmieňuje pracovný kontakt so škodlivinami, sú profesionálne dermatózy. V päťdesiatych a šesťdesiatych rokoch boli u nás pomerne časté medzi chorobami z povolania. Keďže jednou z možností individuálnej prevencie sú pracovné ochranné masti, pasty a krémy, dermatológovia iniciovali ich výrobu vo vtedajších Lučobných a farmaceutických závodoch v Hlohovci. Pri postupnom poklese výskytu profesionálnych dermatóz sa topiká radu INDULONA® postupne odklňali od pôvodnej úzkej orientácie na ochranu pred typickými priemyselnými škodlivinami a stali sa cenenými produktami pre liečebnú aj všeobecnú kozmetiku.

V súčasnosti sa vyrába osem druhov Indulon, z ktorých typ A je nositeľom ich viac ako päťdesiatročnej tradície.

Kľúčové slová: Indulona – dermatózy – liečebná a všeobecná kozmetika.

Martin GAJDOŠ, Fedor POLÁK, Gabriela NOSÁLOVÁ: **KYSELINA
ACETYLSALICYLOVÁ V PRIMÁRNEJ PREVENCII
ATEROSKLERÓZY /s. 287**

SÚHRN:

V súčasnej dobe niet pochybností o význame podávania acetylsalicylovej kyseliny (ASA) v sekundárnej prevencii vzniku a rozvoja aterosklerózy a jej akútnych komplikácií. Veľmi nádejné sú aj výsledky štúdií primárnej prevencie. V súčasnosti je už dostatok dôkazov pre jej podávanie u ľudí (mužov aj žien) s vysokým rizikom vzniku a rozvoja aterosklerózy, najmä diabetikom a pacientom s dobre kontrolovanou hypertenziou. Acetylsalicylová kyselina prináša benefit aj v primárnej prevencii vzniku a rozvoja aterosklerózy u ľudí s inými rizikovými faktormi ako diabetes mellitus a hypertenzia, najmä vo vekovej skupine mužov nad 45 a žien nad 55 rokov, pred začatím podávania je však potrebné zvážiť individuálne podiel rizika a benefitu jej podávania. Pre podávanie ASA u zdravých žien s nízkym rizikom vzniku a rozvoja aterosklerózy, niet zatiaľ dostatok literárnych dokladov. V dávkovaní je trend podávať nízke dávky, ktoré sú efektívne a majú výrazne nižší výskyt vedľajších nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová: Acetylsalicylová kyselina – ateroskleróza - primárna prevencia.

• **KAZUISTIKA**

Ján MIČÍK, Daniela JAVOŠOVÁ, Štefánia KOLEJÁKOVÁ, Gabriela
KUCHARÍKOVÁ, Estera KOUBEKOVÁ, Daniela KUBEŠOVÁ:
KAWASAKIHO CHOROBA /s. 290

SÚHRN :

Autori uvádzajú kazuistiku 15 mesačného chlapca , u ktorého sa podľa obvyklých kritérií stanovila diagnóza Kawasakiho choroby. U dieťaťa bolo prítomných všetkých 6 základných klinických príznakov, z ďalších patologických nálezov bola prítomná hepatopatia,

erythrocytúria, výrazné zápalové markery, trombocytóza, meningizmus, enterocolitída.

Diagnóza bola stanovená 4. deň hospitalizácie, na 7. deň od začiatku choroby. Začala sa liečba IVIG 400 mg/kg/d –celkove 4 dni, kys. acetylsalicylová 100 mg /kg/d, po 4 dňoch pokles teploty, 10. deň hospitalizácie recidíva gastroenteritídy s dva dni trvajúcou teplotou do 39 °C, potom len subfebrílie. 13. deň výrazné ošupovanie kože periungválne na prstoch rúk a postupne na dlaniach, o týždeň i na nohách. Pozorovať trofické zmeny nechtov, pretrvávajúca sýta červená pier. ECHO nález na srdci negatívny. Postupná úprava laboratórnych parametrov i celkový ústup klinických príznakov. Dieťa dané do dispenzárneho sledovania v Detskom kardiologickom centre v Bratislave, zatiaľ bez dôkazov vzniku koronárnych aneuryziem.

Kľúčové slová: Kawasakiho choroba

C O N T E N T S LO 9/2001 – SUMMARY

• INTRODUCTION

Edita BARÁNKOVÁ: ANNIVERSARY OF SLOVAKOFARMA – MAIN MANUFACTURER OF PHARMACEUTICALS /p. 267

• EDITORIAL

Rastislav Dzúrik, Kornélia Štefíková, Viera Spustová:
CALCIUM AND VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN PREVENTION AND THERAPY OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS /p. 269

• ORIGINAL ARTICLES

Katarína GAZDÍKOVÁ, Martin GAJDOŠ, Marián, ZEMÁNEK, Štefan SOMOROVSKÝ, Rastislav DZÚRIK: PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF METHOPROLOL /p. 273

SUMMARY

Background: Methoprolol is cardioselective betablocker with no internal sympathicomimetic activity and is used as antihypertensive, antiischemic and antidysrhythmic drug. The aim of the paper submitted is to compare a relative biologic availability of the two preparations (Vasocardin, Slovakofarma, versus Betaloc, Astra) containing 100 mg of methoprolol,

Patients and methods: The follow-up consisted of 25 volunteers of both genders, with mean age of 23 years (19 up to 32 years), of whom 24 completed the follow-up (one female was discharged due to collapse). Every volunteer was orally administered 1 tablet of Vasocardin 100 mg (Slovakofarma, SR) and after a week wash-out 1 tablet of Betaloc 100 mg (Astra, AB, Sweden) or vice versa, according to randomization table.

Fluorescence detector liquid chromatography method was used to assess plasma concentration. Pharmacokinetic parameters were obtained on computer by the programmes PKCALC and PCNONLIN. Biochemic parameters were measured by Vitros 250 of the firm Johnson and Johnson.

Results: The mean time of reaching maximal concentration was 1.33 hrs in the tested Vasocardin 100 mg Slovakofarma and 1.42 in the reference preparation Betaloc 100, Astra. The mean value of β elimination half-life of the preparation tested was 5.42 hrs and of the reference preparation 5.18 hrs. The C_{max} mean value was $160.76 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ in the tested preparation as compared to $155.59 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ in the reference preparation. The average AUC value was $1116.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ as compared to that of $1098.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ in the reference preparation. The mean HVD value was 4.52 in the preparation tested in comparison with 4.86 hrs in the reference preparation.

Conclusion: The results obtained in comparison of relative bioavailability of two available oral preparations containing 100 mg of methoprolol (Vasocardin 100 mg Slovakofarma versus Betaloc 100 mg, Astra) confirm bioequivalence of the preparations compared.

Key words: beta-blockers – methoprolol - relative bioavailability

• OVERVIEWS •

Viera ŠTVRTINOVÁ : THE EFFECTS OF AGAPURIN IN DISORDERS OF MICROCIRCULATION /p. 277

SUMMARY:

Vascular diseases are as old as the civilization itself. Despite this fact, the etiopathogenesis of diseases caused by disorders of arterial, venous or lymphatic circulation is known only partly, accordingly there exists no causal therapy. The last decade has brought about numerous information about microcirculation and its task in the onset and development of vascular diseases.

It should be born in mind that microcirculation is the very part of the vascular bed where the arterial system meets both venous and lymphatic systems. Therefore, it seems to be rational to use such a drug that would be effective on the microcirculation level. More than 30 years ago pentoxiphyllin was introduced in the therapy of ischemic disease of lower extremities. At that time its main effect was reported to improve deformability of erythrocytes, hereby improving flow-rate properties of the blood. However, in the recent years it was discovered that pentoxiphyllin affects not only erythrocytes but also thrombocytes, leucocytes and their pathological interactions with vascular endothelium. Today, pentoxiphyllin (Agapurin) is succesfully used in the following indications. 1) atherosclerotically induced ischemic diseases of lower extremities in the II., III. and IV. stage, 2) vasculitis, 3) chronic venous insufficiency, ulcus cruris.

Key words: pentoxiphyllin – ischemia of lower extremities – microcirculation – chronic venous insufficiency - Agapurin .

**Peter JONÁŠ: ACE- INHIBITORS IN THE TREATMENT OF
CARDIOVASCULAR DISEASES /p. 281**

SUMMARY:

Substances selectively affecting renin-angiotensin system play a key role in the treatment of arterial hypertension, because they influence circulating and local renin-angiotensin system thus participating in both improvement of blood pressure and regression of structural changes. Renin-angiotensin system can be affected on three levels: by renin inhibition (at present there are no clinically applicable drugs), by angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i, largest group limited by side effects), angiotensin II receptors blockers (highly effective with minimum of undesirable effects). Nowadays, ACE-i represent basic drugs in the treatment of arterial hypertension with no organ damage but with present heart failure. ACE-i are fully indicated after acute myocardial infarction, in left ventricular systolic dysfunction and in micro- and macrovascular complications of DM or in concurrent comorbidity with arterial hypertension. Spirapril as one of ACE-i representatives by its pharmacokinetics (24 hour efficacy, two modes of elimination) and by clinical studies as well as practical knowledge represents a highly effective and safe angiotensin converting enzyme inhibitor.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitor – spirapril –
angiotensin II receptors blockers – renin-angiotensin system – bradykinin.

**Milan CHALABALA: INDULONA ® - “ EVERGREEN” AMONG
PREPARATIONS /p. 285**

SUMMARY:

Skin diseases, whose development is induced by contact with toxic substances, ranks among professional dermatoses. In the fifties and sixties occupational diseases were quite frequent in our country. Because protective ointments, pastes and creames are one of the possibilities of individual protection, dermatologists initiated their manufacturing in pharmaceutical and chemical factories in Hlohovec. With gradual decrease of the incidence of professional dermatoses the INDULONA topical preparations extended their original purpose as means of protection against typical industrial toxicants, and became valuable products for therapeutic and general cosmetics.

Currently, more than eight types of Indulona preparations are produced. The type A has more than 50-year-old tradition.

Key words: indulona – dermatoses – clinical and general dermatology .

**Martin GAJDOŠ, Fedor POLÁK, Gabriela NOSÁLOVÁ:
ACETYLSALICYLIC ACID IN PRIMARY PREVENTION OF
ATHEROSCLEROSIS /p. 287**

SUMMARY:

Currently there exists no doubt about the significance of administering acetylsalicylic acid (ASA) in secondary prevention of the onset and development of atherosclerosis and of its acute complications. The results of the studies of primary prevention are also very promising. Ample proof exists for its application in humans (males and females) with high risk of onset and development of atherosclerosis, mainly to diabetics and patients with well controlled hypertension. Acetylsalicylic acid is beneficial also in primary prevention of the onset and development of atherosclerosis in patients with other risk factors, such as diabetes mellitus and hypertension, especially in the age groups of males and females over 45 and 55, respectively. However, before administering ASA it is necessary to consider its possible risks

and benefits. So far, literature lacks in sufficient evidence as regards ASA administration in healthy females with low risk of onset and development of atherosclerosis. The trend of dosing recommends administering low doses that are effective and have a considerably lower incidence of side effects.

Key words: acetylsalicylic acid – atherosclerosis – primary prevention .

• CASUISTIC

Ján Mičík, Daniela JAVOŠOVÁ, Štefánia KOLEJÁKOVÁ, Gabriela KUCHARÍKOVÁ, Estera KOUBEKOVÁ, Daniela KUBEŠOVÁ: Kawasaki disease /p. 290

SUMMARY :

The authors present a case report of Kawasaki disease (KD) which was diagnosed in 15-month old boy on the basis of the usual criteria. All 6 basic signs and also hepatopathia, erythrocyturia, laboratory signs of inflammation, thrombocytosis, meningism, enterocolitis were presented. The diagnosis of KD has been made on 4th day of hospitalization. Therapy with intravenous gamma globulin was given during 4 days in dose 400 mg/kg/d and salicylate therapy in dose 100 mg/kg/day. Fever reduced within 4 days. On 10th day gastroenteritis with fever (39 °C) for two days were occurred. On 13th day desquamation of skin from fingertips, palms and later from the toetips and soles were occurred. There were changes of finger-nails and prolongation of dry erythematous fissured lips. There was not pathological finding on heart seen by echocardiography. The boy recovered completely, including clinical and laboratory resolution and now he is dispensaring in Pediatric Cardiology Centre in Bratislava. To this time he is without coronary abnormalities.

Key words: Kawasaki disease.