farmaceutický obzor

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica
International Pharmaceutical Abstract
Chemical Abstract ISSN 0014-8172

**ODBORNÝ ČASOPIS MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SR
A SLOVENSKEJ ZDRAVOTNÍCKEJ UNIVERZITY V BRATISLAVE**

**Vychádzal pod názvami SLOVENSKÝ LEKÁRNIK (1931 – 1950),
FARMÁCIA (1951 – 1960)**

Vedúca redaktorka: doc. RNDr. S. SZÜCSOVÁ, CSc.
Zástupca ved. red.: doc. PharmDr. J. SÝKORA, CSc.
Odborný redaktor: RNDr. J. SLANÝ, CSc.

Redakčná rada:
Mgr. G. Balažovjechová
PharmDr. E. Baránková
RNDr. A. Bartunek
doc. RNDr. L. Bezáková, CSc.
prof. RNDr. V. Foltán, CSc.
prof. MUDr. V. Krčméry, DrSc.
prof. MUDr. M. Kriška, DrSc.
doc. RNDr. J. Kučera, CSc.
RNDr. J. Pospíšil
doc. RNDr. E. Sedlárová, CSc.
† doc. RNDr. J. Seginko, CSc.
doc. RNDr. J. Sokolík, CSc.
prof. MUDr. P. Švec, DrSc.
RNDr. L. Tesař

ročník LXXV
2006
2 – 3

OBSAH

Prehľady a experimentálne práce

T. Foltánová, M. Kuželová: Novoregistrované lieky na liečbu hypertenzie v Slovenskej republike 31
Sz. *Czigle, J. Tóth, D. Košťálová:* Rastlinná medicína a kardiovaskulárna terapia – riziko liekových interakcií 35
E. Sedlárová, I. Malík, J, Csöllei, F. Andriamainty: Stabilita 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(3-propoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxy-propyl]piperazíniumchloridu (6f) 44
P. Kubačák, P. Mikuš, I. Valášková, E. Havránek: Chirálna separácia feniramínu v liekoch kapilárnou izotachoforézou ... 48

Z praxe

I. Solovič, V. Ozorovský, L. Badalík, V. Pohanka, Z. Honzátková: Epidemiologická situácia tuberkulózy u 0 – 14 ročných detí na Slovensku 52

Personálie

In memoriam doc. RNDr. Jozef Seginko, PhD. 54

Nové knihy **55**

Úradné oznamy

Vyhláška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 333 zo 6. júla 2005 o požiadavkách na správnu prax prípravy transfúznych liekov 60

CONTENTS

Reviews and articles

T. Foltánová, M. Kuželová: New registered medicaments for treatment of hypertension in Slovak Republic 31
Sz. *Czigle, J. Tóth, D. Košťálová:* Herbal medicine and cardiovascular therapy – the risk of drug interactions 35
E. Sedlárová, I. Malík, J, Csöllei, F. Andriamainty: The stability of 1-(4-fluorophenyl)-4-[3-(3-propoxyphenylcarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazinium chloride (6f) 44
P. Kubačák, P. Mikuš, I. Valášková, E. Havránek: Chiral separation of feniramine in medicaments with the use of capillary isotachophoresis 48

From praxis

I. Solovič, V. Ozorovský, L. Badalík, V. Pohanka, Z. Honzátková: The epidemiological situation in tuberculosis among children 0 – 14 years in Slovakia 52

Personalities **19**

New books **18**

Announcements **20**

FARMACEUTICKÝ OBZOR – časopis pre farmaceutickú vedu a prax
Vydáva Ministerstvo zdravotníctva SR a Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave
v Zdravotníckom vydavateľstve Herba, spol. s r. o., Limbová 12, 833 03 Bratislava 37.
Index. číslo 49 171.

Adresy redakcie:
Slovenská zdravotnícka univerzita, Limbová 12, 833 03 Bratislava 37
Tel. a fax: 02/5477 6683, 02/5477 5408.
P. O. BOX 53, 837 53 Bratislava 37
Tlač: Kníhtlač Gerthofer, Struhárova 2, 900 51 Zohor
Vychádza mesačne. Cena jedného čísla 35,– Sk
Objednávky na predplatné prijíma Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., P. O. BOX 53, Bratislava 37
Imprimovanie rukopisov: 10. 11. 2005. Číslo vyšlo v marci 2006. J. č. 388/95–P
Vydavateľ neručí za kvalitu výrobkov a služieb ponúkaných v reklamách jednotlivých firiem.

Novoregistrované lieky na liečbu hypertenzie v Slovenskej republike

T. FOLTÁNOVÁ, M. KUŽELOVÁ

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta, Bratislava

Práca prináša prehľadnú charakteristiku liečiv – imidaprilu, olmesartanu a manidipínu, ktoré sú účinnými látkami obsiahnutými v novoregistrovaných liekoch v priebehu roku 2004 v Slovenskej republike.
Imidapril hydrochlorid je netiolový inhibítor angiotenzínkonvertujúceho enzýmu. Zlepšenie ejekčnej frakcie ľavej komory, zníženie albuminénie a nižšia incidencia suchého kašľa sú výhodnými vlastnosťami imidaprilu. Ďalšou výhodou imidaprilu oproti enalaprilu je, že sa podáva 1krát denne.
Olmesartan medoxomil je selektívny antagonista AT_1 receptorov. Vykazuje vysokú afinitu k AT_1 receptorom, čo umožňuje znížené dávkovanie. Dlhodobý účinok je ďalšou výhodou olmesartanu.
Manidipín hydrochlorid je blokátorom kalciových kanálov. Má renoprotektívne účinky a môže sa s výhodou použiť u pacientov s poškodenými obličkami.
Novoregistrované lieky majú podobný mechanizmus účinku ako už používané antihypertenzíva, ale vykazujú niektoré ďalšie účinky, z ktorých môžu profitovať niektorí pacienti.
Kľúčové slová: *imidapril – olmesartan – manidipín – antihypertenzíva – registrácia liekov*

Liečba vysokého krvného tlaku nie je ešte stále optimálna, pretože sa ani po dlhodobej terapii uskutočnenej „lege artis“ nedosahujú u značného počtu pacientov cieľové hodnoty krvného tlaku. Preto je snahou výrobcov liekov vyvinúť nové lieky, ktoré by sa svojimi účinkami čo najviac približovali ideálnym antihypertenzívam. Na trhu sa objavujú ďalšie lieky zo skupín antihypertenzív, ktoré už dlhší čas patria medzi lieky prvej voľby v terapii vysokého krvného tlaku, ale vykazujú niektoré výhodnejšie účinky ako skôr zaregistrované lieky.

Cieľom práce je poskytnúť prehľad o nových antihypertenzívach, ktorých spoločnou indikáciou je liečba esenciálnej hypertenzie. Registračné konanie týchto liekov sa uskutočnilo v priebehu roka 2004 a odborná verejnosť sa mala možnosť s nimi zoznámiť na podujatí Medicamenta Nova na začiatku roku 2005.

Imidapril hydrochlorid

Imidapril hydrochlorid je dlhodobo pôsobiaci, netiolový inhibítor angiotenzínkonvertujúceho enzýmu (ACEI). Pacienti so zlyhávajúcim srdcom, akútnym infarktom myokardu ako aj diabetickou nefropatiou profitujú z terapie imidaprilom, čo je typické pre túto skupinu antihypertenzív. Zistilo sa, že imidapril pozitívne ovplyvňuje aj asymptomatickú dysfágiu u pacientov po prekonaní cievnej mozgovej príhody.

Mechanizmus účinku

Imidapril podobne ako ostatné ACEI inhibuje angiotenzínkonvertujúci enzým (ACE), ktorý je zodpovedný za premenu neaktívneho angiotenzínu I na vazopresoricky aktívny angiotenzín II. Vyznačuje sa dobrou penetráciou do tkanív, v ktorých sa významne podieľa na inhibícii tkanivového ACE. Pozitívne ovplyvňuje hladinu nátriumuretického faktora. Výhodnými vlastnosťami imidaprilu sú:

- zlepšenie ejekčnej frakcie ĽK,
- zniženie albumínúrie,
- nižšia incidencia suchého kašla.

Farmakokinetika

Imidapril sa v pečeni priamo konvertuje po perorálnej aplikácii na aktívny metabolit imidaprilát. Potrava môže ovplyvniť absorpciu imidaprilu, ktorá je znížená najmä pri súčasnom požití ťažkých jedál. Absolútna biodostupnosť imidaprilátu je približne 42%, väzba na plazmatické bielkoviny je 53%. Dlhý $t_{1/2}$ (24 h) umožňuje výhodné dávkovanie imidaprilu jedenkrát denne. Eliminačný polčas imidaprilu je 14,8 hodiny. Vylučuje sa renálnou aj biliárnou cestou v pomere 40 % : 50 % (1).

Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky (NÚL) imidaprilu sa neodlišujú od NÚL ostatných predstaviteľov skupiny inhibítorov angiotenzínkonvertujúceho enzýmu. Únava, závrate, somnolencia a dyspepsia sú najčastejšie NÚL. Suchý kašeľ sa v porovnávajúcich štúdiách, ktoré sledovali prevalenciu u hypertonikov liečených imidaprilom a enalaprilom vyskytoval zriedkavejšie, ak sa pacienti liečili imidaprilom (2, 3).

antagonist, as assessed by ambulatory blood pressure measurements. *J Clin Hypertens*, 4, 2002, č. 5, s. 325 – 331.
8. NEUTEL, J. M: Clinical studies of CS – 866, the newest angiotensin II receptor antagonist. *Am J Cardiol*, 87, 2001, č. 8A, s. 37 – 43.
9. Súhrn charakteristických vlastností lieku – OLMETEC.
10. MCKEAGE, J., SCOTT, L. J.: Manidipine: A review of its use in the managment of hypertension. *Drugs*, 64, 2004, č. 17, s. 1923– 1940.
11. FOGARI, R., ZOPPI, A., LUSARDI, P., PRETI, P., POLETTI, L., MUGELLINI, A.: Evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring of efficacy of manidipine hydrochlorid 10 or 40 mg once daily as compared to placebo in treating mild to moderate hypertension: a double blind randomized, parallel group, placebo controlled study. *Blood Press*, 5, 1996, Suppl 5, s. 16 – 23.
12. MANCIA, G., OMBONI, S., AGABITI-ROSEI, E., CASATI, R., FOGARI, R., LEONETTI, G., MONTEMURRO, G., NAMI, R., PESSINA, A., C., PIRRELLI, A., ZANCHETTI, A.: Antihypertensive efficacy of manidipine and enalapril in hypertensive diabetic patients, *J Cardiovasc Pharmacol,* 35, 2000, č. 6, s. 926 – 931.
13. SARUTA, T., SUZUKI, H., Efficacy of manidipine in the treatment of hypertension with renal impairment: a multicentre trial. *Am Heart J*, 125, 1993, č. 2, s. 630 – 634.
14. *Súhrn charakteristických vlastností lieku - IPERTEN*.
15. OLIVIERO, M., TURCO, S., TAMMARO, P.: Manidipina versus amlodipina in type II diabetic patients with hypertension: comparison in double blind (abstract). *Diabetologia*, 41, 1998, suppl, 1, s. 340.
16. ZANCHETTI, A., OMBONI, S., LA COMMARE, P., DE CESARIS, R., PALATINI, P.: Study Group Efficacy, tolerability and impact on quality of life and long term treatment with amlodipine in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol,* 38, 2001, č. 4, s. 642 – 650.

Do redakcie prišlo: 27. 9. 2005
Adresa autorov: Doc. RNDr. Magdaléna Kuželová, Csc.
Katedra farmakológie a toxikológie
Farmaceutická fakulta UK
Kalinčiakova 8
832 32, Bratislava

SUMMARY

T Foltánová, M. Kuželová

NEW REGISTERED MEDICAMENTS FOR TREATMENT OF HYPERTENSION IN SLOVAK REPUBLIC

The paper surveys the characteristics of medicaments - imidapril, olmesartan and manidipine that are active components of new registered drugs in the Slovak Republic in the year 2004. Imidapril hydrochloride is non thiolic inhibitor of angiotensin converting enzyme. Profitable characteristics of imidapril are improvement of ejection fraction of left ventricle, decrease of albuminaemia and lower cough incidence. The advantage of imidapril compared to enalapril is also once daily administration.

Olmesartan medoxomil is selective antagonist of ATi receptors that makes it possible to decrease a dosage. Long time action is another advantage of olmesartan.

Manidipine hydrochloride is a calcium channel blocker. It exhibits vasoprotective effect and it may be profitably used in patients with damaged kidney.

New registered medicaments have similar mechanism of action as antihypertensives used so far, but they exhibit some other effects that may be profitable for some patients.

Key words: imidapril – olmesartan – manidipine – antihypertensive drugs – registration of drugs

Príjem vitamínov a minerálií a výskyt infekcií u seniorov

Tento prehľad s metaanalýzou sa zaoberá účinkom multivitamínových prípravkov a prípravkov s mineráliami na zníženie výskytu infekcií u starších ľudí. Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie spĺňajúce isté kvalitatívne kritéria. Hodnotili sa tri koncové body: stredný ročný rozdiel v počte infekcií, pravdepodobnosť (Odds Ratio) najmenej jednej infekcie počas štúdie a skutočný rozdiel v miere inciidencie infekcií (Rate Ratio).

Osem štúdií splnilo kritéria na zaradenie do metaanalýzy. Vitamíny a minerálie znížili ročný počet infekčných stavov signifikantne o 17,5 %. Ďalšie koncové body boli však protirečivé. Zatiaľčo v Odds Ratio sa pre najmenej jednu infekciu v období štúdie zistilo nesignifikantné zvýšenie na 1,10, bolo Rate Ratio so 0,89 znížené (takisto štatisticky nesignifikantne). Adekvátne údaje o nežiaducich účinkoch sa takmer neuvádzali.

El-Kadiki, A., Sutton, A. J.: *Br Med J*, 330, 2005, s. 870 – 876.

B. Loučka

Rastlinná medicína a kardiovaskulárna terapia – riziko liekových interakcií

SZ. CZIGLE, J. TÓTH, D. KOŠŤÁLOVÁ

Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Syntetické a prírodné lieky a výživové doplnky sa navzájom nelíšia svojimi základnými vlastnosťami; počnúc ich absorpciou, distribúciou, metabolizmom a elimináciou, cez ich schopnosť meniť fyziologické procesy organizmu až po možné toxické pôsobenie pri prekročení dávok. Práve naopak, fytofarmaká a výživové doplnky sú schopné ovplyvňovať absorpciu a metabolizmus aj syntetických liekov.

V tejto práci prinášame prehľad dostupných údajov o možných interakciách medzi rastlinnými liečivami a liekmi kardiovaskulárneho systému. Najväčším rizikom je užívanie antikoagulancií. Warfarín interaguje s cesnakom, ginkom (s následkom možného zosilnenia antikoagulačného účinku); s ľubovníkom, ženšenom, obilninovou vlákninou, zeleným čajom, sójou (s následkom možného oslabenia antikoagulačného účinku).

Ľubovník a ženšen znižujú plazmatickú koncentráciu digoxínu. Prípravky z ginka zvyšujú biologickú dostupnosť súčasne užívaného aspirínu. Zníženie plazmatickej koncentrácie simvastatínu a lovastatínu je možné pri súčasnom podávaní ľubovníka alebo obilninovej vlákniny.

Pri súčasnom podávaní prírodných a syntetických liekov môžu nastať aj ďalšie nežiaduce účinky: hypertenzia pri kombinácii ginka a tiazidových diuretík alebo hypokaliémia pri kombinácii sladkovky a niektorých antihypertenzív.

Kľúčové slová: *kardiovaskulárne lieky – fytofarmaká – liekové interakcie.*

Liečivá prírodného pôvodu nachádzajú široké uplatnenie v prevencii i v terapii mnohých ochorení. Pacientom sú často dostupné aj ako voľnopredajné lieky, ktoré sa používajú na zmiernenie príznakov ochorenia, v podpornej terapii alebo v rekonvalescencii. Závažné nežiaduce účinky farmakoterapie však môžu vzniknúť aj v dôsledku liekových interakcií s liečivami prírodného pôvodu. V predchádzajúcej práci sme sa zaoberali niektorými liečivými rastlinami, pri ktorých sa najčastejšie vyskytujú interakcie so syntetickými liekmi (1).

Interakcie niektorých rastlinných extraktov s liečivami kardiovaskulárneho systému (KVS) v poslednom období pútajú veľkú pozornosť a množstvo údajov o nich sa v odbornej literatúre zvyšuje. V tejto práci prinášame zhrnutie v súčasnosti najdiskutovanejších interakcií prírodných liečiv s liečivami KVS: s kardiotonikami (digoxínom), antikoagulanciami (warfarínom), antiagreganciami (kyselinou acetylsalicylovou, tiklopidínom, dipyridamolom), blokátormi vápnikového vstupu (verapamilom, diltiazemom, nifedipínom a iné), hypolipidemikami (statínmi), tiazidovými diuretikami, ACE inhibítormi a betablokátormi (2-4). Extrakty liečivých rastlín vo forme fytofarmák alebo výživových doplnkov predstavujú viaczložkové zmesi biologicky účinných obsahových látok. Pri niektorých rastlinných extraktoch nie je spektrum biologicky účinných obsahových látok doposiaľ dostatočne známe, čo je zdrojom problémov nielen pri štandardizovaní týchto extraktov, ale aj pri sledovaní ich možných interakcií. Liekové interakcie s liečivými rastlinami a fytofarmakami sa v literatúre uvádzajú najčastejšie vo forme kazuistík alebo sú zaznamenané ako náhodné pozorovania počas klinického skúšania. Mechanizmus vzniku niektorých liekových interakcií ešte nie je známy (5, 6).

Existuje niekoľko spôsobov, ktorými liečivá môžu vzájomne interagovať. Liekové interakcie sa delia na farmakokinetické (na úrovni absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie), farmakodynamické (na úrovni receptorov, signálnych molekúl) a zmiešané. Ich vznik závisí od mnohých faktorov, ktorých poznanie je dôležité, pretože len takto môžeme ovplyvniť ich priebeh alebo sa im zámerne vyhnúť (1, 7 – 9).

Vplyv biotransformácie liečiv v organizme na vznik interakcií

Biotransformáciu liečiva možno charakterizovať dvoma fázami. Všetky reakcie, pri ktorých sa liečivo oxidačne, redukčne alebo hydrolyticky mení, sú premeny I. fázy. V II. fáze prebiehajú konjugačné reakcie, napr. acetylácia alebo glukuronidácia. Tieto reakcie sú všeobecne detoxikačné, ale ako ich produkty môžu vzniknúť aj molekuly so zvýšenou schopnosťou interagovať s makromolekulami, resp. s vyššou toxicitou.

Mikrozómové enzýmy cytochrómu P450 (CYP) sa zúčastňujú na metabolizme a detoxikácii endogénnych i xenobiotických látok. Na metabolizme liečiv v pečeni

32. LIEBGOTT, T., MIOLLAN, M., BERCHADSKY, Y., DRIEU, K., CULCASI, M., PIETRI, S.: Complementary cardioprotective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761) during ischemia and reperfusion. Basic Res Cardiol, 95, 2000, s. 368 – 377.
33. GEHRMANN, B., KOCH, W. G., TSCHIRCH, C. O., BRINKMANN, H., et al.: Medicinal Herbs. A Compendium. New York: Haworth Herbal Press, 2005, s. 90.
34. FUGH-BERMAN, A.: Herb-drug interactions. Lancet 355, 2000, s. 134 – 138.
35. FLOCKHART, D. A., TANUS-SANTOS, J. E.: Důsledky interakcí na cytochrómu P450 při předpisovaní léků proti hypertenzi. JAMA-CS, 10, 2002, č. 6, s. 473 – 477.
36. KRINSKY, D. L., LAVALLE, J. B., HAWKINS, E. B., PELTON, R., WILLIS, N. A., et al.: Natural Therapeutics Pocket Guide. 2. vydanie. Hudson: Lexi-Comp, 2003, 881 s.
37. AROLD, G., DONATH, F., MAUER, A., DIEFENBACH, K., BAUER, S., HENNEICKE-VON ZEPELIN, H. H., FRIEDE, M., ROOTS, I.: No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide, and digoxin by treatment with a low-hyperforin St. John's wort extract. Planta Med, 71, 2005, s. 331 – 337.
38. KIM, Y. S., PYO, M. K., PARK, K. M., PARK, P. H., HAHN, B. S., WU, S. J., YUN-CHOI, H. S.: Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and Ginkgo biloba ext (EGb 761). Thromb Res, 91, 1998, s. 33 – 38.
39. JOSEFSSON, M., ZACKRISSON A. L., AHLNER J.: Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol, 51, 1996, s. 189 – 193.
40. SAITO, M., HIRATA-KOIZUMI, M., MATSUMOTO, M., URANO, T., HASEGAWA, R.: Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies. Drug Safety, 28, 2005, s. 677 – 694. In: CA 144:16269.
41. LILJA, J. J.; RAASKA, K.; NEUVONEN, P.: Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. European Journal of Clinical Pharmacology, 61, 2005, s. 337 – 340.
42. LILJA, J. J, JUNTTI-PATINEN, L., NEUVONEN, P. J.: Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celiprolol. Clinical pharmacology and therapeutics, 75, 2004, s. 184 – 90. In: CA 141:271013.
43. MIN, D. I., KU, Y. M., GERAETS, D. R., LEE H.: Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine in healthy volunteers. J Clin Pharmacol, 36, 1996, s. 469 – 476.
44. MIKA, K.: Fytoterapia pre lekárov. Martin: Osveta, 1991, s. 299 – 310.
45. DELIORMAN, D., ÇALIŞ, I., ERGUN, F., DOĞAN, B. S. U., BUHARALİOĞLU, C. K., KANZIK, İ.: Studies on the vascular effects of the fractions and phenolic compounds isolated from Viscum album ssp. album. J Ethnopharmacol, 72, 2000, s. 323 – 329.

Práca vznikla s podporou projektov VEGA 1/1185/04 a 72/2005/UK.

Do redakcie prišlo: 25. 7. 2005

Adresa autora: PharmDr. Szilvia Czigle, PhD.
Katedra farmakognózie a botaniky
Farmaceutická fakulta UK
Odbojárov 10
832 32 Bratislava 3

SUMMARY

Sz. Czigle, J. Tóth, D. Košťálová

HERBAL MEDICINE AND CARDIOVASCULAR THERAPY – THE RISK OF DRUG INTERACTIONS

Drugs, phytopharmaceuticals and nutritional supplements share similar characteristics, including sites of absorption, distribution, metabolism and elimination, the ability to alter physiological processes and the capacity to cause toxicity at high doses. On the other hand, phytopharmaceuticals and dietary supplements can alter drug absorption and metabolism.

In this paper, we have reviewed the literature to determine possible interactions between herbal medicines and cardiovascular drugs. Patients taking anticoagulants are the highest risk. Warfarin interacts with garlic, ginkgo (resulting in possible over-anticoagulation); with St. John's wort, Siberian ginseng, wheat bran, green tea, soy (possibly causing decreased anticoagulant effect).

St. John's wort and Siberian ginseng were found to decrease digoxin plasma concentration. The bioavailability of aspirin increases if combined with ginkgo. Decreased plasma concentration of simvastatin or lovastatin was observed after co-administration with St. John's wort and wheat bran, respectively.

Further adverse effects include hypertension after co-administration of ginkgo and the diuretic thiazide, and hypokalemia after licorice and some antihypertensives.

Key words: cardiovascular therapy – herbal medicines – drug interaction

Stabilita 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(3-propoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxy-propyl]piperazíniumchloridu (6f)

E. SEDLÁROVÁ[1], I. MALÍK[1], J. CSÖLLEI[2], F. ANDRIAMAINTY[1]

[1]Katedra farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava
[2]Ústav chemických léčiv Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické university, Brno

V práci sa hodnotila stabilita nového potenciálneho liečiva – 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(3-propoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchloridu (pracovné označenie 6f), látky s antiarytmickým účinkom. Ku skúškam stability sa použila substancia čerstvo prekryštalizovaná a 0,1% vodný roztok z nej pripravený v čase potreby. Z podmienok, ktoré môžu ovplyvniť stabilitu liečiv, sa zvolili a hodnotili: pôsobenie zmeny teploty, elektromagnetického žiarenia v UF oblasti spektra, vplyv kyslého prostredia a oxidačného skúmadla. Na vyhodnotenie stabilitných testov sa použila metóda chromatografie na tenkej vrstve a spektrofotometria v ultrafialovej oblasti spektra.

Kľúčové slová: *aminopropanoly – antiarytmiká – Ca^{2+}-antagonisty – stabilita*

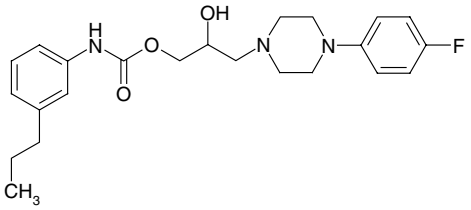
Akosť liečiv a ich stabilitu je potrebné zabezpečiť už vo výskumno-vývojovej fáze. Otázkam stability liečiva sa musí venovať pozornosť už od začiatku vývoja nového liečiva; výsledky stabilitných štúdií bývajú zahrnuté vo farmaceutickom posudku, ktorý sa vydáva pre liečivo ako doklad k žiadosti o klinické skúšanie, sú tiež súčasťou predpísanej dokumentácie k žiadosti o registráciu prípravku a povolenie výroby (1).

Cieľom skúšania stability je získať informácie o tom, ako sa mení kvalita účinnej látky alebo liečivého prípravku v závislosti od času vplyvom faktorov vonkajšieho prostredia – teploty, vlhkosti a svetla. Testovanie stability liečiv a liekov sa vykonáva s cieľom zaručiť, že si lieky zachovajú plnú kvalitu, účinnosť a bezpečnosť od okamihu výroby až do skončenia času ich použiteľnosti. Na základe údajov získaných z testov stability sa po ich vyhodnotení navrhne čas použiteľnosti a určí vhodný spôsob uchovávania lieku, garantujúci jeho kvalitu – účinnosť a bezpečnosť (2).

ČSN (3) stanovovala spôsoby skúšania a určenia stability liečiv a zásady ich ochrany pred pôsobením klimatických podmienok počas skladovania a prepravy, nestanovovala však rozsah a spôsob vykonania predbežných skúšok, ktoré sa vykonávajú v priebehu vývoja liečiva. V praxi sa využívajú tzv. urýchlené testy stability, ktorých použitie dovoľuje v podstatne kratšom čase vysloviť predpoveď o stabilite liečiva (4, 5).

Nami študovaná látka s pracovným označením 6f vykazuje antiarytmickú aktivitu (6).

V rámci komplexného štúdia látky 6f po vypracovaní analytického profilu (7) sme sa v ďalšom výskume sústredili na štúdium jej stability pri ovplyvňovaní faktormi, ktoré by mohli vyvolať jej degradáciu.



Sumárny vzorec: $C_{23}H_{31}O_4N_3FCl$ M_r: 467,97

Experimentálna časť práce

Študovaná látka 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(3-propoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchlorid (6f) bola pripravená podľa práce (6).

Roztoky skúmadiel potrebné na vyvolanie extrémnych podmienok: kyselina chlorovodíková c = 1 mol.l^{-1} sa pripravila podľa SL 1 (8), kyselina octová c = 1 mol.l^{-1} sa pripravila podľa ČsL 4 (9); 0,1% roztok peroxidu vodíka sa pripravil z 30% roztoku, ktorý vyhovoval požiadavkám SL 1.

Substancia látky 6f sa rozpustila priamo v 10 ml kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny octovej a peroxidu vodíka. 0,1% vodný roztok látky 6f sa zmiešal so skúmadlom vždy v pomere (1 obj. : 1 obj.). Na ožiarenie substancie látky 6f a jej 0,1% vodného roztoku UF žiarením (254 nm) sa použila univerzálna UF lampa (Camag, Švajčiarsko).

Pre chromatografiu na tenkej vrstve sa použili hotovo vyrábané fólie Silufol® UV_{254} firmy Kavalier s rozmermi 200 x 200 mm. Rozpúšťadlá použité pre vyvíjacie sústavy (cyklohexán, dietylamín, chloroform, petroléter) boli čistoty p. a. a pred použitím sa predestilovali. Na nanášanie sa zo substancie pripravili 1% roztoky v 50% metanole (V/V), nanášali sa mikropipetou v množstve 10 µl. 0,1% vodný roztok látky 6f sa pri pôsobení teploty a UF žiarenia nanášal v množ-

SUMMARY

E. Sedlárová, I. Malík, J, Csöllei, F. Andriamainty

THE STABILITY OF 1-(4-FLUOROPHENYL)-4-
-[3-(3-PROPOXYPHENYLCARBAMOYLOXY)-2-
-HYDROXYPROPYL]PIPERAZINIUM CHLORIDE (6f)

The paper presents the stability study of the new potential drug, chemically 1-(4-fluorophenyl-4-[3-(3-propoxyphenylcarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazinium chloride marked as substance 6f with antiarrhythmic activity. For the stability test the new recrystallised substance and its 0,1% aqueous solution were used. From the range of the conditions which can influence the drug stability there were chosen: the influence of temperature change, electromagnetic radiation in the ultraviolet spectral area, the influence of the acid medium and oxidative element. For the stability test evaluation the thin-layer chromatography and spectrophotometry in the UV area of the spectra there were used.

Key words: aminopropanols – antiarrhythmics – Ca^{2+}-antagonists – stability

Vplyvy na látkovú premenu kostí

Na látkovú premenu kostí má vplyv okrem glukokortikoidov a antikoagulancií aj množstvo iných farmák a poživatín.

Napriek tomu, že konzumácia alkoholu sa považuje za rizikový faktor osteoporózy, jednoznačné dôkazy chýbajú. Isté však je, že alkoholici vykazujú zmenšenú kostnú hmotu.

Abúzus nikotínu platí tiež ako rizikový faktor vzniku osteoporózy.

Zdôvodňuje sa to antiestrogénnym účinkom nikotínu a skutočnosťou, že silní fajčiari menej športujú a sú menej štíhli ako nefajčiari.

Káva pri dennej konzumácii viac ako 500 ml vedie k signifikantnej strate kostnej hmoty. Všeobecne sú však názory na pôsobenie kofeínu na látkovú premenu kostí kontroverzné.

Androgénna liečba analógmi GnRH a nesteroidnými antiandrogénmi vyvoláva ročnú stratu kostnej hmoty 3 až 5 %. U takto liečených pacientov je preto veľmi potrebná súčasná aplikácia kalcia, vitamínu D a bisfosfonátov.

Staršie antiepileptiká (fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, primidon) môžu navodiť osteoporózu, prípadne osteomaláciu, pretože zrýchľujú odburávanie kostí a čiastočne inhibujú aj vstrebávanie vápnika. Novšie antiepileptiká – gabapentin, topiramat, etosuximid, vigabatrin – nevyvolávajú takmer indukciu enzýmov a z pohľadu látkovej premeny kostí sú nevinné.

Diuretiká tiazidového typu podporujú na rozdiel od slučkových diuretík spätné vstrebávanie kalcia a znižujú stratu vápnika. Tiazidy v nízkom dávkovaní skutočne stabilizujú u starších žien hustotu kostí a miera fraktúr krčku stehna klesá.

Laxatíva s obsahom parafínu alebo iritujúce sliznicu môžu zhoršiť už existujúci nedostatok vitamínu D znížením jeho vstrebávania. Intermitentne podávané nitráty zvyšujú kostnú hmotu v oblasti bedrovej kosti. To je výsledok štúdie so zahrnutím 6 000 žien.

Inhibítory protónovej pumpy redukujú síce v menšej miere zvýšením hodnoty pH resorpciu kalcia zo žalúdka, pri liečbe osteoporózy sa však ukázali (spolu s blokátormi H2) ako výhodné. Znižujú totiž nebezpečenstvo lézií ezofágu (čo je jeden z možných nežiaducich účinkov liečby bisfosfonátmi) a navyše sú schopné zdvojnásobniť biologickú dostupnosť bisfosfonátov. Pre toto pôsobenie možno redukovať ich dávku a znížiť aj mieru nežiaducich účinkov.

Krémy proti slnku nepatria síce medzi lieky, napriek tomu nemožno podceniť ich účinnosť na látkovú premenu kostí. Od ochranného faktoru 8 totiž prakticky úplne blokujú syntézu vitamínu D. U osôb s nutričným nedostatkom tohto vitamínu je preto potrebná opatrnosť.

Štúdie so statínmi poskytli dôkazy, že dlhodobá terapia atorvastatínom, lovastatínom, mevastatínom a simvastatínom vyvoláva pokles rizika fraktúr, kým pravastatín a fluvastatín sú bez vplyvu na mieru fraktúr. Výsledky rozličných štúdií nie sú jednoznačné, zdá sa však, že mnohé statíny pôsobia proti resorpcii kostí.

Hyper- a hypotyreóza sa spájajú so vznikom osteoporózy. Aplikácia tyroxínu vo fyziologických dávkach nemá negatívny účinok na kosti. Naopak, supresívna terapia môže viest k zvýšenému vstrebávaniu kostí.

Vitamín A antagonizuje rýchlejšie vstrebávanie kalcia podporované vitamínom D. Ženy *s* vysokou konzumáciou vitamínu A majú dvojnásobnú mieru zlomenín ako ženy s nízkou spotrebou. Krátkodobý príjem tohto vitamínu nemá však negatívny vplyv na látkovú premenu kostí.

Apotheker Krone, 18, 2004, s. 18 – 19.

B. Loučka

Chirálna separácia feniramínu v liekoch kapilárnou izotachoforézou

P. KUBAČÁK, P. MIKUŠ, I. VALÁŠKOVÁ, E. HAVRÁNEK

Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

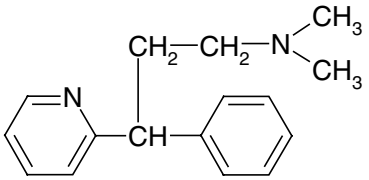
Racemát feniramínu bol chirálne separovaný a stanovovaný metódou kapilárnej izotachoforézy v liekoch. Bolo preskúšaných niekoľko typov chirálnych selektorov vo viacerých elektrolytových systémoch s rôznym zložením a rôznym pH. Optimálny vodiaci elektrolyt bol tvorený 10 mmol/l octanom draselným a kyselinou octovou do výslednej hodnoty pH 4,8 s prídavkom 4 mmol/l karboxyetyl-β-cyklodextrínu ako chirálneho selektora a 0,2 % metylhydroxyetylcelulózy (m-HEC) na potlačenie elektroosmotického toku. Ako zakončujúci elektrolyt sa použil β-alanín s koncentráciou 5 mmol/l. Bola hodnotená presnosť, správnosť, linearita, robustnosť a selektivita vypracovanej ITP metódy. Predúprava vzorky pred analýzou spočívala v rozpustení a zriedení lieku s obsahom racemátu feniramínu demineralizovanou vodou na požadovanú koncentráciu. Takto upravená vzorka bola priamo dávkovaná do prístroja.

Kľúčové slová: izotachoforéza – enantioseparácia – feniramín – liek – elektroforéza

Úvod

Feniramín (obr. 1) [N,N-dimetyl-3-fenyl-3-(2-pyridyl)propylamín] patrí medzi H_1–antihistaminiká 1. generácie a podľa chemickej štruktúry sa zaraďuje do skupiny alkylamínov. Používa sa na liečbu bežných alergických reakcií, pričom terapeutické dávky pre dospelých sú 20 až 40 mg feniramínu trikrát denne. Väčšinou je súčasťou multikomponentných liekov, užívaných proti prejavom alergických reakcií, ako dekongestívum (1).

Obr. 1. Vzorec feniramínu



V Slovenskej republike je s obsahom feniramínu dostupný len liek FERVEX® (granulované prášky) s obsahom feniramínu, paracetamolu a kyseliny askorbovej, ktoré sú indikované pri liečbe príznakov prechladnutia, alergickej (sennej) nádchy, chrípkových ochorení a zápaloch nosovej sliznice a hrtana. Antipyretikum a analgetikum paracetamol v prípravku znižuje horúčku a bolesti hlavy a svalov; antihistaminikum feniramín zmierňuje zápal nosovej sliznice, nádchu, slzenie a svrbenie očných spojiviek; kyselina askorbová dodáva potrebné množstvo vitamínu C, ktorého spotreba je pri horúčke a chorobách z prechladnutia zvýšená.

Chirálnou separáciou enantiomérov feniramínu elektromigračnými metódami sa doteraz zaoberalo niekoľko prác, v ktorých sa ako chirálne selektory využili natívne alebo derivatizované cyklodextríny (2, 3), či heparín (4). Kapilárna zónová elektroforéza (CZE) bola použitá na stanovenie jeho enantiomérov v tabletách (5), práškoch (6) a pri určovaní enantiomérnej čistoty dexchlórfeniramín maleinátu (7). Problematika chirálnej separácie liečiv (v teoretickej rovine vrátane aplikácií) nielen elektromigračnými metódami je podrobne rozpísaná vo viacerých prehľadových prácach (8, 9), pričom zaujímavá je aj problematika využitia enantioselektívnych senzorov a biosenzorov popri separačných metódach pri enantioselektívnych analýzach (10).

Cieľom našej práce bolo vypracovanie podmienok (zloženie a pH elektrolytového systému, typ a koncentrácia chirálneho selektora) na separáciu a kvantifikáciu enantiomérov feniramínu v granulovaných práškoch FERVEX® metódou kapilárnej izotachoforézy (ITP) v jednej analýze, ako aj zhodnotenie validačných parametrov použitej metodiky.

Experimentálna časť

Chemikálie a roztoky

Použité roztoky vodiacich a zakončujúcich elektrolytov (ich zloženie je uvedené v tab. 1) boli získané z Chemického ústavu PRIF UK v Bratislave. Racemát feniramín maleinát dodala MP Biomedicals, Inc., USA a FERVEX® granulované prášky boli od výrobcu Laboratoires UPSA, Francúzsko (obsah racemátu feniramínu 25 mg v 1 prášku). Nesubstituované

2. WU, H. L., HUANG, C. H., CHEN, S. H., WU, S. M.: Chiral quantitation of pheniramine, chlorpheniramine, and brompheniramine maleates by capillary zone electrophoresis. *J Chromatogr Sci*, 37, 1999, s. 24 – 30.
3. SCHUSTER, A., GOTTE, C., BERNHARDT, G., BUSCHAUER, A.: Chiral separation of pheniramine-like 3-phenyl-3-heteroarylpropylamines by CE and HPLC methods. *Chirality*, 13, 2001, s. 285 – 293.
4. JIN, Y. K., STALCUP, A. M.: Application of heparin to chiral separations of antihistamines by capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, 19, 1998, s. 2119 – 2123.
5. JIN, L. J., LI, S. F. Y.: Comparison of chiral recognition capabilities of cyclodextrins for the separation of basic drugs in capillary zone electrophoresis. *J Chromatogr B*, 708, 1998, s. 257 – 266.
6. MIKUŠ, P., VALÁŠKOVÁ, I., HAVRÁNEK, E.: Enantioselective determination of pheniramine in pharmaceuticals by capillary electrophoresis with charged cyclodextrin. *J Pharm Biomed Anal*, 38, 2005, s. 442 – 448.
7. EECKHAUT, A. V., DETAEVERNIER, M. R., MICHOTTE, Y.: Development of a validated capillary electrophoresis method for enantiomeric purity testing of dexchlorpheniramine maleate. *J Chromatogr A*, 958, 2002, s. 291 – 297.
8. GUBITZ, G., SCHMID, M. G.: Chiral separation by chromatographic and electromigration techniques. A review. *Biopharm Drug Dispos*, 22, 2001 s. 291 – 336.
9. MAIER, N.M., FRANCO, P., LINDNER, W.: Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives. *J Chromatogr A*, 906, 2001, s. 3 – 33.
10. ABOUL-ENEIN, H. Y., STEFAN, R. I.: Enantioselective sensors and biosensors in the analysis of chiral drugs. *Crit Rev Anal Chem*, 28, 1998, s. 259 – 266.
11. KUBAČÁK, P., MIKUŠ, P., VALÁŠKOVÁ, I., HAVRÁNEK, E.: Využitie kapilárnej izotachoforézy na stanovenie feniramínu v granulovaných práškoch. *Čes slov Farm*, 54, 2005, s. 86 – 89.

Do redakcie prišlo: 12. 9. 2005
Adresa autora: PharmDr. Peter Kubačák
Katedra farmaceutickej anylýzy a nukleárnej farmácie
Farmaceutická fakulta UK
Odbojárov 10
83232 Bratislava

SUMMARY

P. Kubačák, P. Mikuš,
I. Valášková, E. Havránek

CHIRAL SEPARATION OF FENIRAMINE IN MEDICAMENTS WITH THE USE OF CAPILLARY ISOTACHOPHORESIS

Feniramine racemate after chiral separation was determined in medicaments with the use of the method of capillary isotachophoresis (ITP). Several types of chiral selectors were tested in various electrolyte systems of different composition and different pH. The optimal leading electrolyte was composed of 10 mmol/1 potassium acetate and acetic acid to achieve pH 4,8 with an addition of 4 mmol/1 carboxyethyl-p-cyclodextrin as the chiral selector and 0,2% of methylhydroxyethylcellulose (m-HEC) to suppress the electroosmotic flow. The terminating electrolyte was |3-alanine of a concentration of 5 mmol/l. The evaluation included the precision, correctness, linearity, robustness and selectivity of the elaborated ITP method. The pre-treatment of the sample prior to analysis consisted of dissolution and dilution of feniramine racemate-containing dosage form with demineralized water to achieve the required concentration. Such a pretreated sample was directly dosed into the apparatus.

Key words: isotachophoresis – enantioseparation – feniramine – medicaments – electrophoresis

Porovnanie dezinfekčných prostriedkov

Testovala sa účinnost prostriedkov na dezinfekciu rúk podľa miery redukcie dvoch mikroorganizmov – *Serratia marescens* a bakteriofágu MS2. Najväčšia miera poklesu mikroorganizmu *Serratia marescens* sa dosiahla prípravkami, ktoré obsahovali chlorhexidín glukonát, triclosan, benzetónium chlorid, vodu a mydlo. Iné prostriedky, s výnimkou tých, ktoré obsahovali alkohol, dosiahli signifikantne horšie výsledky. Aj alkoholické roztoky boli po desiatom použití signifikantne horšie ako horeuvedené látky.

Redukciu stavu bakteriofágu MS2 zaistil najlepšie chlorid benzetónia, voda a mydlo.

Sickbert-Bennett, E. et al.: *Amer J Infect Control*, 33 (2), 2005, s. 67 – 77.

Porovnanie účinnosti klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylovej

V práci ide o analýzu štúdií CURE a CAPRIE, teda o porovnanie inhibítorov agregácie trombocytov – kyseliny acetylsalicylovej a klopidogrelu (Plavix). Osobitná pozornost sa venovala pacientom s vysokým rizikom.

Analýza zreteľne preukázala, že vysokoriziko vi pacienti v oboch štúdiách profitujú viac z aplikácie klopidogrelu.

Hirsch, J., Bhatt, D. L.: Arch Intern Med, 164, 2004, s. 2106 – 2110.

B. Loučka

Epidemiologická situácia tuberkulózy u 0 – 14 ročných detí na Slovensku

I. SOLOVIČ[1], V. OZOROVSKÝ[2], L. BADALÍK[2], V. POHANKA[3], Z. HONZÁTKOVÁ[4]

[1]Ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy
[2]Ústav sociálneho lekárstva a lekárskej etiky Lekárskej fakulty UK Bratislava
[3]Šrobárov odborný liečebný ústav detskej tuberkulózy a pľúcnych chorôb Dolný Smokovec
[4]Fakultná nemocnica s poliklinikou Bratislava, pracovisko Podunajské Biskupice

Autori prezentujú epidemiologickú situáciu tuberkulózy u detí 0-14 ročných v Slovenskej republike za ostatných 50 rokov.
Monitorovanie výskytu tuberkulózy u detí žijúcich na teritóriu Slovenska bolo zabezpečované Národným registrom tuberkulózy zriadeným v Ústave tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudnej chirurgie vo Vyšných Hágoch.
V roku 1951 sme zaregistrovali 173,0 nových prípadov na 100 000 detí. V roku 2004 sme zaregistrovali 1,95 nových prípadov na 100 000 detí. 19 nových prípadov tuberkulózy bolo zistených u detí. Z nich 13 bolo z Východoslovenského regiónu. Z regiónu Košice bolo 12 prípadov, z regiónu Prešov 1 prípad.
Trend incidencie tuberkulózy u detí za ostatných 50 rokov je klesajúci. Stále pretrvávajú veľké geografické rozdiely v počte novozistených prípadov.
Kľúčové slová: *tuberkulóza – deti 0-14 ročné – v Slovenskej republike.*

Cieľom práce je opísať súčasný stav tuberkulózy vo vekovej skupine 0 – 14 ročných a charakterizovať ho v horizonte ostatných piatich decénií.

Súbor a metodika

Práca hodnotí incidenciu tuberkulózy (tbc) u detí na území Slovenska od roku 1951 do roku 2004. Súčasné údaje sú výsledky hlásneho systému zbierané a spracované v Národnom registri tuberkulózy v ÚTaHCH vo Vyšných Hágoch. Údaje za obdobie pred rokom 1969 sú spracované a komentované v časti Tuberkulóza a respiračné nemoci v Zdravotníckej štatistike ČSSR, ktorú vydával Ústav zdravotnické statistiky Praha. Údaje za obdobie 1969 – 1980 sú spracované a zhodnotené v ročenke Zhodnotenie a závery ku štatistickým údajom o tuberkulóze a respiračných chorobách na Slovensku, ktorú každoročne vydával Ústav zdravotníckej štatistiky (neskôr UZIŠ). Pri porovnaní incidencie detí s incidenciou celkovou sme použili výpočet na 100 000 obyvateľov príslušnej vekovej skupiny podľa stredného stavu obyvateľstva v príslušnom roku.

Výsledky

Incidencia tbc u detí v roku 1951 bola 173,0/100 000 detí, zatiaľ čo celková incidencia v tom istom roku bola 299,7/100 000 obyvateľov. Incidencia u detí poklesla zo 173/100 000 detí v roku 1951 na 1,95/100 000 detí, čo je takmer stonásobne. Naproti tomu celková incidencia poklesla z 299,7/100 000 v roku 1951 na 13,6/100 000 obyvateľov, čo je iba 22x. Napriek tomu, že pokles incidencie za zhruba 50 rokov je zjavný, a to ako u detí, tak aj v populácii ako celku, možno konštatovať, že pokles incidencie u detí je výraznejší.

V roku 2004 bolo zistených 714 nových ochorení na tbc, z toho 87 t. j. 12,2 % predstavovali Rómovia. Naproti tomu z 19 nových ochorení zistených na Slovensku u detí, prestavovali Rómske deti 13, t. j. 68,4 %.

Ak hodnotíme novozistené prípady ochorenia na tbc u detí podľa spôsobu zistenia tbc, môžeme konštatovať, že pre klinické prejavy bolo zistených iba 43,4 % ochorení. Pri vyšetrovaní kontaktov bolo zistených 34,9 % prípadov. V dôsledku hyperreaktivity na Mantoux 2TU bolo zistených 20,7 % prípadov. Iba 1,0 % prípadov bolo zistených iným spôsobom.

Ako prameň nákazy sa najčastejšie uplatnili – otec v 16,7 % prípadov, prarodičia v 13,4 % prípadov, matka v 9,6 % prípadov, obaja rodičia v 2,1 % prípadov, iný prameň nákazy v 12,4 % prípadov. V 45,8 % prípadov zostáva prameň nákazy nezistený.

BCG – primovakcinácia novorodencov bola vykonaná na území Slovenska na 98,1 %. Najvyššie percento primovakcinovaných bolo v Žilinskom kraji (99,7 %). Najnižšie percento primovakcinovaných novorodencov bolo v Prešovskom kraji.

Diskusia

Práca sa zameriava na hodnotenie incidencie ochorení v detskom veku, problematiku, zisťovania

a BCG – vakcinácie. Nie je jej predmetom problematika hodnotenia včasnej diagnostiky, rýchlosti izolácie a liečby tuberkulózy. Ukazuje sa účelné zorganizovanie podobnej štúdie ako bola epidemiologická a klinická štúdia o tuberkulóze v Západoslovenskom kraji, ktorá bola uskutočnená v rokoch 1963 – 1972 v spolupráci so Svetovou zdravotníckou organizáciou (1, 2).

Záver

1. Za hodnotených 50 rokov nastal výrazný pokles incidencie tuberkulózy u detí 0 – 14 ročných.
2. Z 19 nových ochorení zistených na Slovensku u detí, predstavovali Rómske deti 13, t. j. 68,4 %.

Literatúra

1. VIRSÍK, K., POZDECHOVÁ, E., BADALÍK, L., BAJAN, A.: Epidemiologická a klinická štúdia o tuberkulóze v Západoslovenskom kraji 1963 – 1972. (Záverečná správa úlohy Štátneho plánu bádateľského výskumu VII-6-6/4) ÚTaRCH, Bratislava, 1975, 96s.
2. BADALÍK, L., KANDRÁČOVÁ–HONZÁTKOVÁ, Z., KRIŠTÚFEK, P., VIRSÍK, K.: Skúsenosti s činnosťou oddelenia klinickej epidemiológie po 25 rokoch jeho existencie v klinickom zariadení. *Bratisl. Lek. Listy*, 94, 1993, č. 11, s. 605 – 606.

SUMMARY

I. Solovič, V. Ozorovský, L. Badalík, V. Pohanka, Z. Honzátková

THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN 0 – 14 YEARS IN SLOVAKIA

The authors presents the epidemiological situation in tuberculosis among children 0-14 years in Slovak republic during last 50 years.

Monitoring of occurence of tuberculosis in children living in the territory of Slovakia was carried out by National tb register established in the Institute of tuberculosis, lung diseases and chest surgery in Vyšné Hágy.

In the year 1951 we registered 173,0/100 000 children. In the year 2004 we registered 1,95 /100 000 children. 19 new cases of tbc were discovered among children. Out of them 13 were from East-Slovak region. From region Košice were 12 cases, from region Prešov 1 case.

Trend of tuberculosis_incidence among children during last 50 years is decreasing. There are still great geografical differences in number of newly discovered cases.

Key words: tuberculosis – children 0 – 14 years – in Slovak republic.

Ako ovplyvňujú glitazóny kardiovaskulárne riziko

V tejto metaanalýze randomizovaných a kontrolovaných štúdií v trvaní nad 12 mesiacov sa sledovali účinky perorálnych antidiabetík pioglitazónu a rosiglitazónu na látkovú premenu cukru, lipidy, krvný tlak a telesnú hmotnosť.

Primárne porovnávanie zahrnulo verum versus placebo, sekundárne sa zisťovalo, či existuje rozdiel medzi hodnotenými glitazónmi. Výsledok: Oba glitazony znižujú hodnotu HbA_{1c} o 1,0 až 1,5 % a vedú k zvýšeniu telesnej hmotnosti približne o 3 kg. Pioglitazón signifikantne znižuje hodnoty triglyceridov, zvyšuje hodnotu HDL-cholesterolu a nemení hladinu LDL-ch a celkového cholesterolu. Rosiglitazón signifikantne zvyšuje HDL-ch, ako aj LDL-ch a celkový cholesterol, nemení však hodnoty triglyceridov. Rosiglitazón nemení krvný tlak, pri pioglitazóne nie sú patričné údaje k dispozícii.

Chiquette, E. et al.: Arch Intern Med, 164, 2004, s. 2097 – 2104.

B. Loučka

In memoriam
doc. RNDr. Jozef Seginko, PhD.
1947 – 2006

Dňa 12. februára 2006 opustila naše rady významná osobnosť slovenskej farmácie, dlhoročný člen redakčnej rady časopisu Farmaceutický obzor doc. RNDr. Jozef Seginko, PhD.

Doc. Seginko po ukončení vysokoškolského štúdia na Farmaceutickej fakulte UK v Bratislave v roku 1970 pôsobil najprv ako asistent a od roku 1988 ako docent na Katedre farmakológie a toxikológie Farmaceutickej fakulty UK až do doby, kedy zákerná choroba zastavila jeho život.

Doc. Seginko zastával v priebehu svojho profesionálneho pôsobenia rad významných funkcií. Po roku 1989 bol členom Akademického senátu FaF UK, od roku 1994 vykonával dve funkčné obdobia funkciu prvého prodekana fakulty a od roku 2000 pôsobil vo funkcii dekana. Bol členom viacerých vedeckých rád: Univerzity Komenského, Slovenskej zdravotníckej univerzity, vedeckých rád farmaceutických fakúlt v Brne a v Hradci Králové, vedeckej rady Lekárskej fakulty UK v Bratislave a Fakulty chemickej a potravinárskej technológie STU.

Nemožno nespomenúť jeho činnosť v Slovenskej farmaceutickej spoločnosti, Slovenskej farmakologickej spoločnosti, Slovenskej kardiologickej spoločnosti a v Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie.

Významná bola jeho aktívna činnosť v redakčných radách časopisov Farmaceutický obzor, Lekárnik, Česká a slovenská farmacie a Liečivé rastliny.

Za jeho prácu a angažovanosť mu boli udelené viaceré vyznamenania Univerzity Komenského, fakúlt a vedeckých ústavov.

Doc. Seginku sme poznali predovšetkým ako človeka, človeka vzácneho, čestného, tvorivého, nadšeného pre svoje povolanie. Preto sa ťažko sa hľadajú slová rozlúčky, uznania a vďaky. Za všetko, čo za svojho aktívneho a činorodého života vykonal pre farmáciu a lekárenstvo, mu patrí úcta a vďaka celej farmaceutickej verejnosti.

S. Szücsová

E. Lax

Plíseň v kabátě dr. Floreyho

Příběh jednoho zázraku – penicilínu

Nakladatelství BB/art s. r. o., Praha, 2005, 342 strán

Podobne ako ľudia a knihy, aj liečivá a z nich pripravené lieky majú svoje osudy a zákulisie. Tie bývajú zvyčajne vždy spletitejšie a komplikovanejšie, ako to, čo uvádzajú fakty a informácie v prísne vedeckých časopisoch.

Najnovším dôkazom tohto tvrdenia je recenzovaná publikácia Erica Laxa, ktorý si dal za úlohu na základe autentických dokumentov a faktov, zrekonštruovať dejiny objavu, vývoja a prvých aplikácií antibiotika penicilínu.

Zistené závery z jeho výskumu, ktorý uskutočnil v archívoch, knižniciach, vedeckých spoločnostiach vo Veľkej Británii a v USA, sústredil do štrnástich, vtipne nazvaných kapitol.

V nich autor charakterizoval objaviteľa penicilínu Alexandra Fleminga, pomery v Saint Mary nemocnici, kde pracoval, analyzoval osobnosť Howarda Waltera Floreyho, kľúčovú postavu Oxfordskej vedeckej skupiny, ktorá vyriešila kultiváciu plesne, jej rozmnožovanie, izoláciu penicilínu, ako aj biochemika Ernsta Borisa Chaina a Normana Georga Heatleyho, staviteľa prvého protiprúdového extraktora na izoláciu penicilínu.

V ďalšej časti poskytuje záujemcom výsledky prvých pokusov, ktoré rozhodli o ďalšom vývoji, financovaní výskumu penicilínu, služobnej ceste vedeckých pracovníkov do USA, na ktorej hľadali pomoc pri produkcii penicilínu na klinické testy, problémy v spolupráci Britov a Američanov, problémy a nomináciou a s vlastným udelením Nobelovej ceny v roku 1945.

Eric Lax hrdinov svojej knihy na základe štúdia dostupných dokumentov opisuje a charakterizuje objektívne, komplexne a nestranne so všetkými ich pozitívami i negatívami. Svedčia o tom aj názvy niektorých kapitol, v ktorých A. Fleminga nazýva zamĺkvym Škótom, H. W. Floreyho neotesaným géniom z kolónií, N. G. Heatleyho majstrom mikrosveta a muža, bez ktorého by nebol penicilín, E. B. Chaina temperamentným stredoeurópanom, charakterizuje ich ako ľudí, ktorí experimentovali ešte s jednoduchými prístrojmi, ktoré si spravidla sami vyrábali a ich hnacou silou ešte nebol finančný zisk, ale víťazstvo nad infekciou.

Hoci o objave penicilínu a živote vedcov, ktorí sa pohybovali okolo jeho vývoja na liek sa doteraz napísalo pomerne veľa kníh, Laxova kniha sa od nich však líši najmä tým, že je postavená na citovaní a komentovaní mnohých dokumentov, rodinnej korešpondencie, familiárnych rozhovoroch, teda štýlom, ktorý jej dodáva vysoký stupeň autentickosti a pravdivosti.

Týmto štýlom Lax dosiahol nielen väčšie priblíženie sa k pravde, ale i pútavosť, pretože neoddeľuje osobné ambície od vedeckých výsledkov, ale hľadá v nich spojitosť, ktorá tam je, len ju treba odhaliť a opísať.

Laxova kniha je dôstojným prínosom k dejinám penicilínu, pretože prináša svetlo do viacerých, doteraz „bielych miest" na mape poznania vývoja penicilínu, ktorý tvorí dôležitý medzník a etapu v histórii farmácie a medicíny.

Tieto pozitíva budú nepochybne príčinou, že sa stanú zaujímavým zdrojom informácií pre širokú odbornú, ale i laickú čitateľskú verejnosť.

J. Čižmárik

P. Beňo, E. Truplová, V. Ostrovská, M. Stankovičová

Stabilita liečiv a liekov

VEDA, vydavateľstvo SAV, Bratislava 2003, 239 s.

Autorský kolektív erudovaných odborníkov, z pracovísk sústavnej a dlhodobo sa zaoberajúcich problematikou štúdií stability liečiv a liekov, v predloženej knižnej publikácii predkladá aktuálny prehľad teoretických a praktických aspektov štúdií stability. Kniha je určená odbornej farmaceutickej verejnosti, predovšetkým pracovníkom farmaceutického výskumu, vývoja a praxe.

Môžem ju odporúčať študentom farmácie, farmaceutom a ďalším odborníkom pre potreby ich sústavného vzdelávania. Ucelené odborné dielo uľahčuje orientáciu v problematike kontroly a posudzovania kvality liečiv a liekov, skúšania a hodnotenia stability ako aj v príprave registrácie liekov.

Monografia, vypracovaná odborníkmi, je koncipovaná ako učebnica. Dielo je v jednotlivých kapitolách bohato doplnené literárnymi odkazmi. Význam je v súčasnosti aj v tom, že dochádza k uznávaniu registrácie liekov v krajinách EU, ktorá je spojená so zjednocovaním štandardov na posudzovanie kvality, účinnosti a bezpečnosti liekov, ako aj požiadaviek na registračnú dokumentáciu, čo je podmienené podrobnými a presnými pravidlami a požiadavkami.

V prvých dvoch kapitolách autori oboznamujú čitateľa s vývojom problematiky a potrebným vymedzením pojmov, na ktoré ďalej nadväzuje systém testu kvality. Ide o významnú časť, ktorá umožňuje rýchlu a dostatočne podrobnú orientáciu v jednotlivých krokoch, ktorých cieľom je splnenie požiadaviek regulačných autorít. Zaujímavým, a povedal by som moderným spôsobom, je spracovaná kapitola „Faktory ovplyvňujúce stabilitu liečiv a liekov", ktorá je z pedagogického hľadiska vnodne doplnená názornými príkladmi, uľahčujúcimi správne pochopenie problematiky.

V ďalších dvoch kapitolách autori opisujú vykonávanie testov stability a validácie analytických metód. Uvádzajú sa metódy, ich realizácia a význam, spôsobom umožňujúcim dosiahnutie požadovaného výsledku zodpovedajúcemu potrebám súčasnej legislatívy.

Teoretickým základom exaktného štúdia stability liečiv a liekov je reálna kinetika. Pri štúdiu stability liečiva sa v prvom rade sleduje jeho chemická stálosť preto, že častou príčinou rozkladu je chemická reakcia. Teoretické aspekty tejto problematiky uvádza kapitola „Využitie reakčnej kinetiky pri štúdiu stability".

Výbornou pomôckou, ktorá uľahčuje prácu odborníkov v danej problematike je kapitola „Smernice". Tabuľkovým spôsobom spracovaná časť zahŕňa:

- Smernice pre liečivá,
- Smernice pre lieky,
- Smernica pre biotechnologické prípravy,
- Smernice pre veterinárne liečivá a lieky a
- Európske smernice, kvalita biotechnológie, kvalita veterinárnych liekov, registračnú dokumentáciu, pokyn ŠUKL ČR a predpisy platné v SR.

Záverom možno povedať, že monografia spracuvávajúca problematiku stability liečiv a liekov svojím zameraním – hĺbkou a šírkou spracovania, je nielen učebnicou, ale aj príručkou v ktorej užívateľ nachádza odpovede na konkrétne otázky v tejto pre kontrolu a bezpečnosť liekov významnej oblasti.

Kniha je zriedkavým uceleným dielom, ktoré na našom území v danej problematike vyšlo a stojí za to sa s jej obsahom zoznámiť.

E Havránek

Český lékopis 2005

GRADA Publishing, a. s. , Praha, 2005

Český liekopis 2005 obsahuje v Európskej časti liekopisu preklad textov 5. vydania Európskeho liekopisu 2005 a jeho doplnkov Supplement 5.1 (04/2005) a Supplemet 5. 2 (07/2005). Uvádza v plnom znení preklady len nových, revidovaných a korigovaných článkov a statí 5. vydania Európskeho liekopisu a jeho doplnkov. Články a state, ktoré nemajú v Ph. Eur. 5 žiadnu zmenu (asi 60 % textov), alebo majú tzv. systémovú zmenu (asi 20 % textov) sa uvádzajú, až na výnimky, odkazom na Český lékopis 2002 (ČL 2002) a jeho doplnky. Záväznosť liekopisu je od 15. decembra 2005.

Systémové zmeny v Ph. Eur. sú zmeny, ktoré sa vykonali rovnakým spôsobom v rade článkov

- vypustenie rozpustnosti v éteri v odseku Vlastnosti v článkoch a v časti Skúmadlá,
- náhrada termínu Kvalifikované nečistoty termínom Špecifikované nečistoty v odseku Nečistoty v článkoch,
- vypustenie odseku Sterilita v článkoch v nadväznosti na všeobecný článok Corpora ad usum pharmaceuticum,
- vypustenie chromatogramov, ktoré sa uvádzajú pre informáciu (sú dostupné na internetovej stránke),
- vypustenie skladovania na chladnom mieste v odseku Skladovanie v článkoch a v časti Skúmadlá (limity teploty skladovania sú uvedené v príslušnom článku),
- zaraďovanie biologických referenčných prípravkov do vybraných revidovaných článkov.

V plnom znení sa uvádza celkom 390 článkov a statí nových, revidovaných alebo korigovaných.

S odkazom na ČL 2002, prípadne jeho doplnky, sa uvádza

- 1274 článkov a statí, ktoré sú bez zmeny,
- 198 článkov so zmenou v odseku Vlastnosti,
- 81 článkov so zmenou v odseku Nečistoty,
- 33 článkov s vypusteným chromatogramom,
- 2 články so zmenou v odseku Skladovanie

Uvádza sa u nich latinský názov, český názov, prípadne synonymum, číslo článku a text odkazu. V elektronickej verzii (CD-ROM) sú uvedené všetky články v plnom znení.

Koncepcia národnej časti liekopisu je rovnaká ako v Európskej časti. Vo všeobecnej a tabuľkovej časti sú plnom znení uvedené Skúmadlá a Referenčné látky a revidované tabuľky I až VI a IX. Nová je zaradená tabuľka XII: Česko-anglické názvy referenčných látok a infračervených spektier použitých v Českom liekopise.

V špeciálnej časti sú uvedené nové články liekových foriem týkajúce sa očných kvapiek.

V liekopisných textoch sa miesto zaužívaného termínu „lieh“, v nadväznosti na Ph. Eur. 5, zavádza termín „etanol“ s uvedením jeho koncentrácie.

Týmto spôsobom sa dosiahlo zníženie rozsahu knižnej verzie ČL 2005.

S. Szücsová

F. Marshall

Kámen mudrců

Výprava za tajemstvím alchymie

Nakladatelství BB/art s. r. o., Praha, 2004, 453 strán

Alchýmia patrí medzi dôležitú etapu vývoja chémie a farmácie. Jej analýza ukazuje, že patrí medzi kontroverzné etapy, a preto láka i v súčasnosti vedeckých pracovníkov k štúdiu nielen svojej podstaty, dosiahnutých výsledkov, ale i vplyvu na filozofické aspekty myslenia a vývoj ľudského poznania.

Dr. Peter Marshall po viacročnej pedagogickej praxi v odbore filozofia a získaní doktorátu z dejín filozofického myslenia sa vydal na viaceré študijné cesty a navštívil Čínu, Indiu, Egypt, Blízky Východ a Európu vrátane Prahy. V týchto oblastiach a regiónoch, doslova na miestach, kde žili a pracovali alchymisti, študoval výsledky ich práce, vplyv na okolie a spoločenské pomery v ktorých tvorili.

Výsledkom týchto študijných ciest je vynikajúce monografické dielo nielen o živote a diele alchymistov, ale i pokus o ich zaradenie do celosvetového kontextu vývoja vedy a kultúrnych dejín ľudstva.

Recenzované dielo vo svojich 7 častiach obsahujúcich 51 kapitol prináša mnohé nové, doteraz ešte nepublikované originálne poznatky o živote a predovšetkým diele najvýznamnejších alchymistov, ktorá ovplyvnili ľudské poznanie.

Je typické, že v tomto diele neidealizuje pokusy a činy alchymistov, ale snaží sa ich zobraziť tak, ako ich vníma súčasná úroveň vedeckého poznania v tejto oblasti.

Celé dielo je napísané veľmi výstižne, živo, miestami formou dialógu s významnými vedeckými pracovníkmi zaoberajúcimi sa alchýmiou v konfrontácii s názormi autora, čím sa mnohé fakty objektivizujú a kompletizujú.

Keďže v texte používa Dr. P. Marshall veľa dobových a autentických alchymistických výrazov a symbolov, na lepšie pochopenie a interpretáciu ich vysvetľuje v osobitnej časti diela.

Na konci autor uvádza poznámky k jednotlivým kapitolám a súpis najdôležitejšej svetovej literatúry o alchýmii.

Aj keď autor priznáva, že alchymistom sa nepodarilo vyriešiť úlohy, ktoré si kládli, svojou prácou a výsledkami prispeli k zdokonaleniu laboratórnej techniky, operácií v chemickom laboratóriu, metodike postavenia chemického pokusu a mapovaniu vtedajšieho arzenálu chemických zlúčenín a ich zmesí. Týmto položili základy vyššej etapy vývoja tzv. chemiatrií.

Význam celej etapy a poslania alchymistov autor výstižne formuloval v záverečnej kapitole, ktorú nazval Zásadné posolstvo pre našu dobu, v ktorej esejistickou formou načrtáva budúcnosť alchýmie.

Vydaním diela dr. Marshalla uskutočnilo nakladateľstvo BB/art. Významný edičný čin, pretože toto dielo je v súčasnosti najkomplexnejšou analýzou alchýmie, ktorá má nesmierny dopad nielen na exaktné štúdium dejín chémie, farmácie a medicíny, ale i svetonázorových aspektov vývoja vedy a filozofie.

Som presvedčený, že na základe jeho obsahu sa stane predmetom záujmu nielen chemikov, farmaceutov a lekárov, ale i širšej odbornej verejnosti, pretože odhaľuje rúško tajomstva nad doteraz mnohými spornými otázkami.

J. Čižmárik

POKYNY PRE PRISPIEVATEĽOV

1. FARMACEUTICKÝ OBZOR uverejňuje prehľadné články, pôvodné experimentálne práce, príspevky z farmaceutickej praxe a z dejín farmácie, informácie o liečivách, úradné oznamy, správy a správy zo SPAM, recenzie kníh.
2. Články musia byť stručné, štylisticky a jazykovo upravené.
3. Príspevky zasielajte v dvoch výtlačkoch, tlačte iba na jednu stranu papiera. Články musia obsahovať stručný súhrn (približne 20 riadkov), mená autorov a kľúčové slová článku.
4. Pod názvom práce uveďte mená a priezviská všetkých autorov a úplné názvy ich pracovísk.
   - Prílohy (tabuľky, grafy a obrázky) sa vyhotovujú osobitne spolu s označením poradového čísla a popisom.
   - Fotografie musia byť zhotovené na tvrdom, kontrastnom, lesklom papieri, na ich zadnej strane uveďte meno autora, názov práce a vrch obrázku označte šípkou. V texte vyznačte umiestnenie prílohy.
   - Literatúru číslujte podľa poradia, v akom sa uvádza v texte.
   - Autor vlastnoručným podpisom odsúhlasí obsah textu i prehlásenie, že prácu neposlal na zverejnenie do iného časopisu. Zároveň uvedie celé meno, priezvisko a titul hlavného autora, rodné číslo, číslo telefónu a faxu a adresu pre korešpodenciu.
5. Text zaslaný na diskete (3,5") môže byť napísaný v textovom editore T602, MS WORD alebo v niektorom ďalšom kompatibilnom formáte (RTF, WORKS a podobne). Odporúčame písať 12-bodovým písmom s riadkovaním nastaveným na 2 (v MS WORD nastaviť FORMÁT – ODSTAVEC – Riadkovanie – dvojité).
   - Okraje nastavte na 2,5 cm, vypnite automatické zarovnávanie, delenie slov a preformátovanie odstavca. Tlačítko ENTER používajte iba na konci odstavca. Text neumiestňujte do stredu strany (centrovanie), na odsadenie prvého riadku nepoužívajte medzerník ale nastavte si v možnosti FORMÁT – ŠTÝL – odsadenie prvého riadku. Používajte štandardný typ písma (odporúčame TIMES). Na zvýraznenie používajte iba **tučné písmo** a *kurzívu,* môžete používať horné a dolné indexy. Za čiarkou a bodkou pridajte medzeru (1. január), medzi bodku a zátvorku však medzeru nedávajte (...nové lieky a pod.).
   - Grafy tlačte na kvalitnej tlačiarni (nie ihličkovej), používajte pritom slovenskú diakritiku. Pamätajte že grafy, vzorce a rovnice vyhotovené v špeciálnom programe nemusia byť v časopise reprodukované v optimálnej kvalite. Premyslite si aj rozvrhnutie tabuliek a dbajte na to, aby neboli príliš veľké (ich zmenšenie pri grafickej úprave môže znížiť ich čitateľnosť). Štandardná šírka stĺpca časopisu je približne 8,5 cm, šírka obrazu časopisu je 17,5 cm, veľkosť písma pri tlači je cca 10 bodov.
6. Spôsob citovania literatúry (STN ISO 690):

   Z knihy:

   Priezvisko autora (veľké písmená), čiarka, skratka mena, bodka, dvojbodka, názov knihy písaný *kurzívou,* bodka, poradie vydania, bodka, miesto vydania, dvojbodka, vydavateľ, čiarka, rok vydania, čiarka, strany od – do, alebo celkový počet strán (s písmenom s)

   Príklad:

   CHALABALA, M., et al.: *Technologie léků*. 1. vydanie. Praha: Galén, 1997, s. 20 – 26 (alebo 711 s.)

   Z časopisov:

   Priezvisko autora (veľké písmená), čiarka, skratka mena, bodka, dvojbodka, názov článku, bodka, *medzinárodná skratka časopisu písaná kurzívou,* čiarka, ročník (zväzok), čiarka, rok vydania, čiarka, číslo (s písmenom č.), čiarka, strany od – do (s písmenom s.)

   Príklad:

   LICHNEROVÁ, L., RAK, J.: K problematike liekov aplikovaných do pľúc. *Farm obz,* 69, 2000, č. 4, s. 87 – 93.
7. Redakcia si vyhradzuje právo na menšie štylistické úpravy a právo na konečnú úpravu do tlače bez dohovoru s autorom
8. Neuverejnené, nevyžiadané rukopisy redakcia nevracia.
9. Za údaje, informácie, stanoviská a názory nepreberá redakcia zodpovednosť.