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
6

OBSAH

Prehľady a experimentálne práce

M. Remko: Fyzikálnochemické a farmakokinetické vlastnosti centrálne účinkujúcich antihypertenzív 139

I. Malík, E. Sedlárová, F. Andriamainty, J. Csőllei: Vzťah medzi štruktúrou a biologickou aktivitou v skupine benzamidových zlúčenín II 147

A. Bilková, A. Balažová, M. Obložinský, F. Bilka: Biochemický aspekt tvorby sekundárnych metabolitov v rastline maku siateho I 152

Z praxe

D. Liptáková, Ľ. Valík, F. Görner: Výživové a zdravotné benefity jogurtov 159

Nové knihy

Rote liste 2006 163

CONTENTS

Reviews and articles

M. Remko: Physicochemical and pharmacokinetic properties of some centrally acting antihypertensives 139

I. Malík, E. Sedlárová, F. Andriamainty, J. Csőllei: Chemical structure – biological activity relationship in the group of benzamide compounds 147

A. Bilková, A. Balažová, M. Obložinský, F. Bilka: Biochemical aspect of production of secondary metabolites in opium poppy plants 152

From praxis

D. Liptáková, Ľ. Valík, F. Görner: Nutrition and health benefites of yogurts 159

New books 163

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: 28. 5. 2006. Číslo vyšlo v júli 2006. J. č. 388/95–P
Vydavateľ neručí za kvalitu výrobkov a služieb ponúkaných v reklamách jednotlivých firiem.

Fyzikálnochemické a farmakokinetické vlastnosti centrálne účinkujúcich antihypertenzív

M. REMKO

Farmaceutická fakulta UK, Katedra farmaceutickej chémie, Bratislava

V práci sa diskutuje a sumarizuje využitie metód teoretickej chémie na štúdium molekulových vlastností substituovaných imidazolínových a oxazolínových zlúčenín, skupiny účinných agonistov a antagonistov imidazolínových receptorov. Hlavná pozornosť sa venuje priestorovej štruktúre, pK_a, lipofilite, rozpustnosti, absorpcii a polárnemu povrchu klinicky používaných liečiv (klonidín, rilmenidín a moxonidín) a ich vybraných derivátov. Výsledky štúdia sa diskutujú v kontexte súčasných teórií molekulového pôsobenia týchto centrálne pôsobiacich antihypertenzív.

Kľúčové slová: substituované imidazolínové a oxazolínové zlúčeniny – molekulové vlastnosti – klonidín – rilmenidín – moxonidín

Mnohé z klinicky používaných antihypertenzív majú množstvo nežiaducich účinkov alebo sú nedostatočne účinné. Z tohto dôvodu je stále aktuálnym aj výskum a vývoj nových liečiv, ktoré budú lepšie tolerované a budú mať aj vyššiu účinnosť. Rozhodujúcou podmienkou vývoja nových antihypertenzív s takýmito vlastnosťami je čo najexaktnejšie poznanie príčin vzniku choroby na molekulovej úrovni (1). Pre vývoj „ideálneho" antihypertenzíva musíme teda poznať presný mechanizmus jeho účinku a identifikovať molekulové miesta (receptory) pôsobenia liečiva. Významným pomocníkom bude v budúcnosti aj v tejto oblasti terapie farmakogenomika (identifikovanie tzv. antihypertenzných génov) (2). Jednou z možností ako ovplyvniť hypertenziu je sympatikový nervový systém. Záujem o autonómny nervový systém (ANS) ako miesto pôsobenia kardiovaskulárnych liečiv v poslednom období značne vzrástol (3). Viaceré indexy, ktoré sa vzťahujú na aktivitu ANS ukázali, že sa môžu použiť na predpovedanie prognózy vývoja kardiovaskulárnych chorôb. Napríklad hladina noradrenalínu v plazme koreluje so závažnosťou kongestívneho zlyhania srdca, s tlakom krvi a srdcovou frekvenciou, ktoré závisia vo veľkej miere na aktivite ANS, a sú indikátormi morbidity alebo mortality (4).

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva

Vývoj nových antihypertenzív – agonistov α_2-adrenergných receptorov je príkladom, kedy sa objavili nielen nové chemické štruktúry (rilmenidín), ale aj nový mechanizmus ich účinku (imidazolínové receptory). Novo vyvinuté antihypertenzíva (rilmenidín a jeho deriváty) druhej generácie (5 − 10) už nemajú množstvo nežiaducich účinkov klonidínu, čo ho diskvalifikovalo ako kandidáta na liek v modernej terapii. Rilmenidín je účinné antihypertenzívum, ktoré sa pôvodne klasifikovalo ako α_2-agonista. Neskoršie farmakologické experimenty s ligandmi označenými rádioizotopom trícia (klonidín, rilmenidín) ukázali, že rilmenidín sa vysoko selektívne viaže na I_1 imidazolínové receptory (11, 12) (rilmenidín sa 350-krát silnejšie viaže na I_1 imidazolínové receptory v porovnaní s jeho väzbou na α_2-adrenergné receptory). V práci Bricca a kol. (13) sú detailne opísané výsledky farmakologického štúdia väzby 17 ligandov (vrátane klonidínu, rilmenidínu a moxonidínu) na preparáty s imidazolínovými receptormi, ktoré získali z ľudského mozgu mŕtvych jedincov. Výsledky tohto štúdia sú uvedené v tabuľke 1. Sledovali inhibíciu väzby klonidínu označeného rádioizotopom trícia jednotlivými ligandmi. Veľkosť interakcie číselne vyjadrili hodnotami IC_{50}. Pre porovnanie v tabuľke 1 uvádzame len hodnoty IC_{50} namerané pre klonidín, rilmenidín a moxonidín. Zo študovaných zlúčenín moxonidín vykazoval najmenšiu afinitu k imidazolínovým receptorom označeným [^{3}H]-klonidínom. Naproti tomu rilmenidín patril k najúčinnejším kompetítorom väzby [^{3}H]-klonidínu na I_1-imidazolínové receptory. Z týchto experimentov vyplynulo, že moxonidín sa, na rozdiel od rilmenidínu, viaže veľmi slabo na imidazolínové receptory označené [^{3}H]-klonidínom. Jeho molekulový mechanizmus účinku je teda iný ako pri rilmenidíne. Rozdielne molekulové mechanizmy účinku klonidínu, rilmenidínu a moxonidínu (obr. 1) vyplývajú zrejme z ich rozdielnych fyzikálnochemických a teda aj farmakokinetických charakteristík (14 − 16).

Tabuľka 1. Inhibícia väzby [^{3}H]-klonidínu na preparáty z ľudského mozgového kmeňa (5)

Látka	IC_{50} ± S.E.
Klonidín	412 ± 97
Rilmenidín	593 ± 47
Moxonidín	> 20 000

Calculated Molecular Parameters. *J Med Chem*, 48, 2005, s. 805 – 811.

Do redakcie prišlo: 30. 1. 2006

Adresa autora: Prof. Ing. Milan Remko, PhD., DrSc., CChem FRSC
Komenského univerzita, Farmaceutická fakulta
Katedra farmaceutickej chémie
Odbojárov 10
SK-832 32 BRATISLAVA
E-mail: remko@fpharm.uniba.sk

SUMMARY

M. Remko

PHYSICOCHEMICAL AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF SOME CENTRALLY ACTING ANTIHYPERTENSIVES

The application of the methods of theoretical chemistry to elucidate the molecular properties of substituted imidazoline and oxazoline structures, a class of potent agonists and antagonists of imidazoline receptors is discussed and reviewed. Structure, pK_a, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of clinically useful clonidine, moxonidine, rilmenidine and their derivatives have been determined. The results of our study are discussed with the current theories of molecular action of these centrally acting antihypertensives.

Key words: substituted imidazoline and oxazoline structures – molecular properties – clonidine – moxonidine – rilmenidine

Izoflavóny v menopauze

Hormonálna substitučná terapia na liečbu klimaktérických ťažkostí a patologických zmien v postmenopauze sa dostala, najmä pre štúdiu Woman's Health Initiative Study, do podozrenia, že vyvoláva zvýšený výskyt tumorov u liečených žien. Táto štúdia indukovala diskusiu na túto tému a začala sa vedecká debata o rastlinných alternatívach, napríklad fytoestrogénoch. Teraz sú však ženy znova čiastočne zneistené: hovorí sa totiž o otázke bezpečnosti rastlínných estrogénov vo vzťahu ku karcinómu prsníka.

Epidemiologické štúdie však dokazujú, že v krajinách s vysokou konzumáciou sójových výrobkov, ktoré sú bohaté na obsah fytoestrogénov, je incidencie rakoviny prsníka, ako aj prostaty nižšia, ako v krajinách s malou spotrebou sóje. Pritom sa rast výskytu rakoviny u prisťahovalcov z Ázie do USA (ktorí potom prijímajú menej sójových výrobkov) dáva do súvislosti so zmenou výživových návykov.

K téme fytoestrogény a rakovina prsníka neexistujú len poznatky z epidemiologických štúdií. Shiraz a kolektív (*Am Obstet Gynecol*, 2001) vyhodnotili údaje zo štyroch prospektívnych štúdií a piatich prípadových štúdií ohľadom tejto otázky. Údaje z prospektívnych štúdií síce nepreukázali ochranný účinok fytoestrogénov, zistilo sa však, že tieto látky nezvyšujú riziko rakoviny prsníka. Signifikantne protektívny účinok preukázali štyri z piatich prípadových štúdií, jedna z týchto prác nevykázala ochrannú funkciu, ale ani negatívny efekt.

V roku 2003 sa publikovalo vyhodnotenie relevantných kontrolovaných štúdií (Zittermann, *Zentrbl Gynäkologie*, 125, 2003) s fytoestrogénmi. Vyplýva z neho, že osobitne pri sójových izoflavónoch sú k dispozícii početné dôveryhodné údaje, z ktorých sa nedá odvodiť zvýšené riziko rakoviny prsníka. Možno to vysvetliť tým, že afinita izoflavónov k estrogénovým receptorom, ktoré sa nachádzajú predovšetkým v kardiovaskulárnom systéme, kostiach, pľúcach a mozgu je niekoľkonásobne vyššia, ako k estrogénovým receptorom alfa v prsníku a endometriu.

Európska strava je pomerne chudobná na izoflavóny. Prídavok koncentrovaných izoflavónov k potrave zvyšuje ich príjem a môže tak aspoň čiastočne simulovať stravu bohatú na sóju. Početné klinické testy dokazujú, že účinky potravy bohatej na sóju možno dosiahnuť aj izolovanými izoflavónmi konzumovanými ako doplnok potravy. Takéto výrobky možno podľa súčasného stavu vedy považovať za bezpečné.

Mnohé kontrolované štúdie poskytujú dôkazy účinnosti, ktoré možno zhrnúť:

- izoflavóny majú pozitívny vplyv na látkovú premenu kostných minerálnych látok u postmenopauzálnych žien,
- izoflavóny pôsobia pozitívne na endotel ciev v zmysle zachovania elastickosti cievnej steny,
- izoflavóny majú slabší vplyv na typické post- prípadne menopauzálne symptómy – nervozitu, návaly horúčavy a pod.,
- izoflavóny pozitívne účinkujú na pomer HDL/LDL cholesterolu a spôsobujú pokles hodnoty celkového cholesterolu.

Pharma-Time, 9, 2004, s. 15 *B. Loučka*

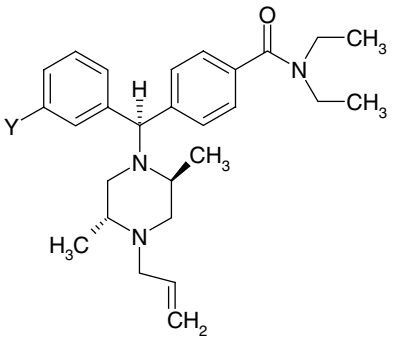
Vzťah medzi štruktúrou a biologickou aktivitou v skupine benzamidových zlúčenín II

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

[1]Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava, [2]Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Publikácia nadväzuje na problematiku charakterizovania vzťahov medzi chemickou štruktúrou a biologickými vlastnosťami liečiv zo skupiny benzamidov. Pozornosť je venovaná látkam s alifatickou i cyklickou bázickou časťou (najmä s pyrolidín-2-ylom) bez spojovacieho alebo so spojovacím alifatickým uhľovodíkovým reťazcom. Charakterizované zlúčeniny pôsobia predovšetkým ako antiemetiká, nesteroidné antiflogistiká a (atypické) antipsychotiká (v súvislosti s ich pôsobením na dopamínové D_2-receptory).
Kľúčové slová: benzamidy – chemická štruktúra – atypické antipsychotiká

Poznanie rozdielnych subtypov opioidových receptorov v roku 1976 poskytlo predpoklady na vývoj liečiv ovplyvňujúcich terapiu bolesti, ktoré by mali v porovnaní s morfínom menej nežiaducich účinkov (1). Objav nepeptidových δ opioidových agonistov s označením BW373U86 [Ia] ako aj SNC80 [Ib] bol určitým povzbudením vo výskume (1)

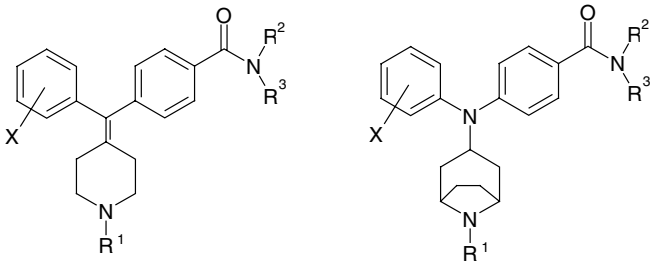


[Ia]: Y = OH; [Ib]: Y = OCH_3

Počiatočný entuziazmus bol utlmený zistením, že na efektívne ovplyvnenie spomínaného typu receptorov je pri látke SNC80 potrebné parenterálne podanie vysokých dávok, navyše BW373U86 ako aj SNC80 pôsobili konvulzívne (1).

Pri skúmaní vzťahu medzi chemickou štruktúrou a agonistickou aktivitu pre δ opioidové receptory pri látke SNC80 sa ukázalo, že jedno aromatické jadro viazané na *N*, *N*-dietylkarboxamid je typické pre agonistov analogickej chemickej štruktúry. Centrálny heterocyklický kruh (pri látke SNC80 *N*, *N*-dimetylpiperazín-1-yl) môže byť obmieňaný, štruktúry [II] a [III], ako optimálne sa ukázalo nadviazanie atómu vodíka, alebo alylu na atóm dusíka, ktorý je súčasťou cyklu.

Deriváty [II] a [III] majú podstatne nižšiu schopnosť konvulzívneho pôsobenia ako látka SNC80 (1, 2, 3)



[II] [III]

[II] [III]

X = H, 3-OCH_3, 4-OCH_3, 3-OH, 4-OH; R^1=H, CH_3, CH_2-CH_2-CH_3, 3-fenylpropán-1-yl, alyl, 2′-fenyletyl; R^2=R^3=etyl, propyl, pyrolidín-1-yl, piperidín-1-yl, morfolín-1-yl

Metoklopramid [IV], substituovaný benzamid, bol pomerne dlhý čas klinicky využívaný ako stimulant gastrointestinálnej motility, resp. ako antiemeticky pôsobiaca látka (4, 5, 6, 7). Spočiatku boli uvedené účinky pripisované antagonistickému pôsobeniu na D_2-receptory, neskôr sa však zistilo relatívne slabé antagonistické ovplyvnenie 5-HT_3-receptorov, podobne ako aj pre jeho kyslíkový izostér SDZ 205-557, a najmä agonistický účinok na 5-HT_4-receptory (8).

Nedávno sa pri iných benzamidových derivátoch, diazopride [V] ako aj pri látke BRL-24924 [VI], preukázala výrazná gastrická prokinetická aktivita (9). Niektoré benzoáty analogickej štruktúry, ako napríklad látka SZD 205557 [VII], pôsobia silne antagonisticky na 5-HT_4 receptoroch (5). Nevýhodou spomínaných zlúčenín bol ich krátky biologický polčas v dôsledku hydrolýzy esterovej väzby, preto bola v rámci štúdia medzi vzťahom medzi chemickou štruktúrou

sensitivity to *N*-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Brain Res*, 885, 2000, s. 201 – 207.
36. Údaje podľa *http://www. psychotropics. dk/*.

Do redakcie prišlo: 7. 3. 2006
Adresa autora: PharmDr. Ivan Malík, PhD.
Katedra farmaceutickej chémie
Farmaceutická fakulta UK
Odbojárov 10
832 32 Bratislava
e-mail: malik@fpharm. uniba. sk

SUMMARY

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

CHEMICAL STRUCTURE
– BIOLOGICAL ACTIVITY RELATIONSHIP
IN THE GROUP OF BENZAMIDE COMPOUNDS II

The paper presents the chemical structure – biological activity relationship in the group of benzamide compounds. The attention is given to the compounds with aliphatic and cyclic basic part (especially with pyrrolidin-2-yl) without or with conjunctive hydrocarbon chain. The listed compounds act maily like the antiemetics, non-steroidal antiphlogistics and like the (atypical) antipsychotics with respect of their action towards dopamine D_2-receptors.
Key words: benzamides – chemical structure – atypical antipsychotics

Prevencia alergií

Globálne štatistické údaje o prevencii alergií sú menej dostupné, pričom veľká časť štúdií sa zaoberá rozličnými populáciami, prípadne rôznymi typmi alergií. Porovnanie, prípadne zhrnutie údajov má preto pre rôzne riešenia štúdií len obmedzenú výpovednú hodnotu.

Na základe početných vyšetrení možno uviesť tieto skutočnosti: Až štvrtina svetového obyvateľstva trpí na niektorú formu alergie - vyvinutejšie krajiny sú pritom výrazne viac postihnuté ako rozvojové krajiny - incidencia je rastúca najmä pri alergiách potravinových a alergických kožných reakciách. V Európe je postihnutých približne 20 % detí a mládeže sennou nádchou, 10 % trpí na neurodermitis a 10 % na astmu. Približne u každého tretieho dieťaťa sa do začiatku puberty vyvinie alergia, hranice alergických chorobných stavov nie sú fixné a ochorenia sa čiastočne prekrývajú.

Global Initiative for Asthma (GINA) zverejnila správu založenú na údajoch z 80 krajín v 20 regiónoch sveta, v ktorej zaznamenáva výrazný vzostup ochorení v poslednom desaťročí medzi deťmi, ale aj u dospelých. Podľa predloženej správy by malo byť vo svete postihnutých približne 300 miliónov ľudí astmou, čo je vývoj, ktorý sa okrem iného dáva do súvislosti s preberaním „západného" životného štýlu a sťahovaním sa obyvateľstva do miest.

Ako jedno z vysvetlení rastu prevalencie alergií je medzinárodne uznávaná, ale aj oponovaná hypotéza hygieny. Hypotéza tvrdí, že ľudský obranný systém nie je pre nadmernú hygienu dostatočne vytrénovaný a môže preto reagovať alergickými obrannými reakciami aj na nevinné látky. Salzburgská štúdia ukázala, že deti žijúce na vidieckych roľníckych usadlostiach sú v oveľa menšej miere postihované alergiami ako mestské deti, ktoré neprichádzajú intenzívne a pravidelne do kontaktu s veľkým počtom baktérií prípadne s hospodárskymi zvieratmi v maštaliach.

Napriek tomu nie je správne prehodnocovať úroveň hygienických opatrení, pretože je známe, že silnejšia expozícia baktériám vedie napríklad v rozvojových krajinách v dôsledku infekcií k výrazne vyššej mortalite.

Pri vzniku alergií zohráva veľkú úlohu genetická predispozícia:

Čím viac príbuzných prvého stupňa trpí na alergické príznaky (alebo trpelo v detstve), tým vyššie je riziko pre dieťa. Ak sú obaja rodičia postihnutí polinózou, je riziko, že u ich spoločného dieťaťa sa vyvinie alergia v 60 až 80 %, pri postihnutí jedného rodiča alebo súrodenca je to 30 až 40 %, pričom forma alergie sa nedá predvídať. Aj v prípade, že sa v rodine nevyskytujú alergie, je riziko okolo 10 %.

V mnohých diskusiách sa objavuje otázka, či expozícia alergénom v skorom detstve vznik alergií podporuje (pretože imunitný systém nie je ešte zrelý na záťaž), alebo cvičením imunitného systému sa prispieva k vylúčeniu alergií. *K* tejto tematike existuje veľa štúdií, výsledky sú však rôznorodé a nedá sa urobiť jednoznačný záver.

Za predisponujúci faktor sa označuje samotné tehotenstvo. Pohotovosť na vznik alergie je determinovaná na jeho konci podľa imunologickej situácie matky a dieťaťa. Doteraz však nebolo možné identifikovať rizikové faktory (napríklad výživa matky počas gravidity) a intervencie počas tehotenstva nemajú zmysel.

Istá možnosť ovplyvniť vývoj alergie by mohla existovať v priebehu prvých šiestich mesiacov života. Zatiaľ sa však nemohli potvrdiť výsledky štúdií, podľa ktorých expozícia alergénom pôsobí u geneticky zaťažených detí ako prídavné riziko, zatiaľčo u detí geneticky nezaťažených môže expozícia poskytovať ochranu. Celosvetovo akceptované odporúčanie hovorí, že dojčenie aspoň v prvých šiestich mesiacoch života má význam v zmysle prevencie. U detí s rodičmi postihnutými alergiou by sa malo obdobie dojčenia podľa možnosti predĺžiť. Ak nie je výživa materským mliekom možná, mali by rodičia s alergiou uprednostnovať hypoalergénne mlieko a dojčenskú výživu. Všeobecne platí, že deti rodičov s alergiami by sa mali pozorne sledovať na vznik reakcií na jednotlivé spúšťače alergií.

Apotheker Krone, 12, 2004, 18 – 19 B. Loučka

Biochemický aspekt tvorby sekundárnych metabolitov v rastline maku siateho I

A. BILKOVÁ, A. BALAŽOVÁ, M. OBLOŽINSKÝ, F. BILKA

Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Prehľadná práca sumarizuje poznatky o biochemických a regulačných procesoch v rastline maku siateho Papaver somniferum L. (Papaveraceae). V súčasnosti je známych viac ako 100 rôznych benzylizochinolínových alkaloidov produkovaných makom siatym, z ktorých morfínany (morfín, kodeín a tebaín), ale aj papaverín a sanguinarín majú nezastupiteľné miesto vo farmaceutickej praxi. Syntetická príprava morfínanov je ekonomicky nezaujímavá, a to pre ich zložitú chemickú štruktúru s piatimi centrami chirality. Ich jediným zdrojom tak naďalej zostáva rastlina maku siateho. V práci sa venuje pozornosť metabolickým procesom v klíčiacich rastlinách vo vzťahu k biosyntéze alkaloidov, hľadaniu alternatívnych možností získavania sekundárnych metabolitov, ako aj prepojeniu signálnych systémov a sekundárneho metabolizmu v rastlinných bunkách.

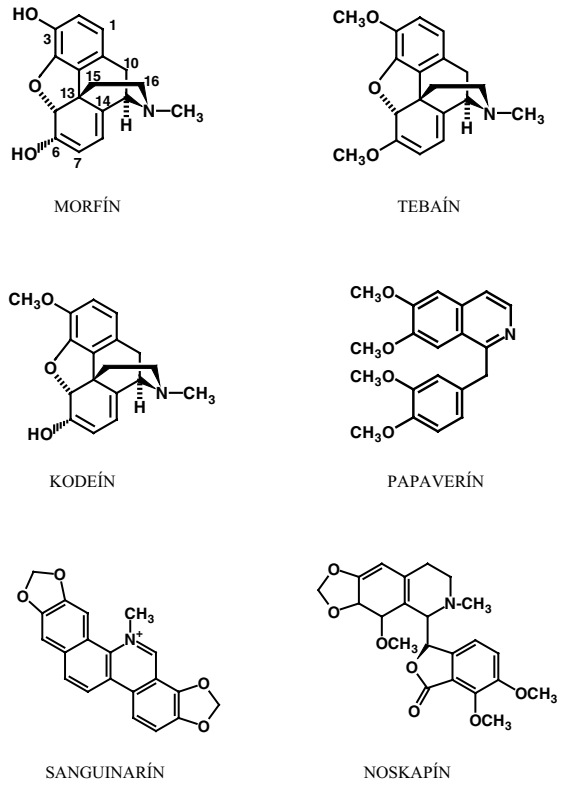
Kľúčové slová: *Papaver somniferum L. – benzylizochinolínové alkaloidy – morfínany – in vitro kultúry – signálne dráhy – kyselina arachidónová – fosfolipáza D*

Mak siaty – producent benzylizochinolínových alkaloidov

Mak siaty, *Papaver somniferum* L. (*Papaveraceae*), je významnou rastlinou z hľadiska produkcie farmakologicky významných látok, alkaloidov. Tie sa vo forme ópia, t. j. na vzduchu zaschnutej šťavy, získanej narezaním nezrelých makovíc, používajú už niekoľko tisícročí. Jednotlivé účinné látky, obsiahnuté v ópiu, boli postupne izolované až v 19. storočí. Ako prvý bol v roku 1805 nemeckým lekárnikom Fridrichom Wilhelmom Sertürnerom izolovaný morfín. V roku 1832 nasledovala izolácia kodeínu a v roku 1843 papaverínu. Dnes je známych viac ako 100 rôznych benzylizochinolínových (BICH) alkaloidov produkovaných makom siatym (1). Podľa charakteru uhlíkového skeletu sa benzylizochinolínové alkaloidy rozdeľujú na niekoľko skupín. V rastline maku sú prítomné morfínany (morfín, tebaín, kodeín), sekoftalydizochinolíny (narceín, nornarceín, narceínimid), benzyltetrahydroizochinolíny (retikulín, laudanozolín, kodamín, tetrahydropapaverín), aromatické benzylizochinolóny (papaverín, pakodín) a benzofenantridíny (sanguinarín) (2, 3). Vo farmaceutickej praxi našli uplatnenie predovšetkým morfín, kodeín, tebaín, papaverín a noskapín, prípadne sanguinarín (obr. 1). Morfín je využívaný ako silné analgetikum, resp. anodynum, kodeín ako antitusikum a papaverín ako spazmolytikum. Noskapín s antitusickým účinkom a tebaín, ktorý antagonizuje tlmivý účinok morfínu na dychové centrum, sa dnes už veľmi nevyužívajú. Sanguinarín so svojím antibakteriálnym, antiprotozoálnym, antivírusovým a protizápalovým účinkom našiel využitie ako zložka dentálnych prípravkov (zubné pasty a ústne vody).

Podľa správy Organizácie spojených národov je celosvetová ročná spotreba morfínu pre farmaceutické účely približne 150 ton. Pretože syntetická príprava morfínu je pre jeho zložitú chemickú štruktúru s piatimi centrami chirality neefektívna, zostáva doteraz jeho jediným zdrojom pre farmaceutický priemysel maková slama (4).

Obr. 1. Štruktúra vybraných benzylizochinolínových alkaloidov



48. KLUCIS, E., POLYA, G. M.: Polyunsaturated fatty acids modulate stomatal aperture and two distinct K^+-channel currents in guard cells. *Cell Signal*, 6, 1994, s. 181 – 186.
49. WISSING, J. B., BEHRBOHM, H.: Diacylglycerol pyrophosphate, a novel phospholipid compound. *FEBS Lett*, 315, 1993, s. 95 – 99.
50. MUNNIK, T., IRVINE, R. F., MUSGRAVE, A.: Phospholipid signalling in plants. *Biochim Biophys Acta*, 1389, 1998, s. 222 – 272.

Do redakcie prišlo: 30. 1. 2006
Adresa autora: Mgr. Andrea Bilková, PhD.
Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv
Farmaceutická fakulta UK
Odbojárov 10
832 32 Bratislava
e-mail: bilkova@fpharm.uniba.sk

SUMMARY

A. Bilková, A. Balážová, M. Obložinský, F. Bilka

BIOCHEMICAL ASPECT OF PRODUCTION OF SECONDARY METABOLITES IN OPIUM POPPY PLANTS

The review article summarizes the knowledge on biochemical and regulátory operations in the opium poppy plants - *Papaver somniferum* L. *(Papaveracea).* More than 100 different benzylisoquinolone alkaloids produced by opium poppy is currently known, of them morphinanes (morphine, codeine and thebaine) but also papaverine and sanguinarine play irreplaceable role in pharmaceutical practice. Synthetic preparation of morphinanes is economically uninteresting for their complicated chemical structure with five chirality centers. The only source of them henceforth remains opium poppy plant. The paper focuses metabolic processes in sprouting plants in connection to biosynthesis of alkaloids. The search of alternative possibilities to obtain secondary metabolites as well as the interconnection of signal systems and secondary metabolism in plant cells are also discussed.

Key words: *Papaver somniferum* L. – benzylisoquinolone alkaloids – morphinanes – *in vitro* cultures – signal routes – arachidonic acid – phospholipase D

VÝŽIVOVÉ A ZDRAVOTNÉ BENEFITY JOGURTOV

D. LIPTÁKOVÁ, Ľ. VALÍK, F. GÖRNER

Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita, Bratislava

Jogurt je kyslomliečny produkt pripravený fermentáciou mlieka pomocou symbiotickej bakteriálnej kultúry Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus a Streptococcus salivarius spp. thermophilus. Postavenie jogurtov a iných kyslomliečnych produktov na trhu i vo výžive je založené nielen na ich nutritívnej hodnote, ale aj na priaznivých dietetických vlastnostiach. Pomerne novou oblasťou je výroba probiotických fermentovaných mliečnych produktov, ktoré majú vplyv na intestinálnu mikroflóru. Vďaka týmto zdraviu prospešným atribútom, príjemným organoleptickým vlastnostiam a veľkej variabilite chutí, obľúbenosť jogurtov u spotrebiteľov neustále rastie.

Kľúčové slová: *jogurt – baktérie mliečneho kysnutia – probiotiká*

Jogurt, ako zložka ľudskej stravy je známa už od dávnych čias. Pôvodné jogurty sa získavali z ovčieho, ale aj kozieho, alebo byvolieho mlieka. Vďaka vysokým teplotám v subtropickom pásme sa uplatnili termofilné mliečne baktérie prirodzene prítomné v mlieku a vďaka ich metabolizmu vznikali z mlieka produkty podobné jogurtu.

Výroba jogurtov zo zahusteného kravského mlieka sa rozšírila predovšetkým v Japonsku a v niektorých krajinách kontinentálnej Európy a to už na začiatku 20. storočia vďaka Mečnikovovi, ktorý vo svojej „teórii dlhovekosti" dával do priamej súvislosti dlhovekosť príslušníkov národov konzumujúcich pravidelne jogurt s blahodárnymi účinkami baktérií mliečneho kysnutia na ľudský organizmus, pretože jogurtová mikroflóra dokáže potláčať v črevách škodlivé baktérie. To by však znamenalo, že jogurtová kultúra prežíva prechod žalúdkom (pH $\cong$ 2) a tenkým črevom, je odolná proti žlči a dokáže sa usídliť a rozmnožiť v hrubom čreve. Mnohé vedecké štúdie neskôr vyvrátili pôvodný Mečnikov názor o transite jogurtových baktérií gastrointestinálnym traktom ľudí (1, 2, 3).

Význam a výroba kyslomliečnych produktov vrátane jogurtov v súčasnosti vo svete neustále rastie. Vďaka svojej lahodnej chuti, dietetickým vlastnostiam, širokej škále pridávaných ovocných zložiek a iných príchutí sa tešia veľkej obľube u spotrebiteľa, čomu sa prirodzene prispôsobila aj výroba. V porovnaní s mliekom majú kyslé mlieka mnoho predností, z ktorých sa najčastejšie uvádza ich zvýšená trvanlivosť a lepšia skladovateľnosť aj pri väčšom kolísaní chladiarenských teplôt, ľahká stráviteľnosť, priaznivý vplyv na tráviaci systém a lepšia využiteľnosť minerálnych látok. Prvé probiotické výrobky na Európskom trhu boli práve fermentované mliečne výrobky. V súčasnosti do tejto rozsiahlej skupiny patria okrem kyslomliečnych produktov aj fermentované mäsové výrobky a nápoje (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Mikrobiálne osídlenie gastrointestinálneho traktu

Telo zdravého človeka je osídlené veľkým množstvom mikroorganizmov, identifikovaných bolo viac ako 400 rôznych druhov. Najväčšie množstvo z nich osídľuje tráviaci systém, a to predovšetkým hrubé črevo 10^{12} kolónií tvoriacich jednotiek v jednom grame črevného obsahu (KTJ.g^{-1}), tenké črevo 10^4 – 10^8 KTJ.g^{-1} a najmenej je osídlený žalúdok, len 10^1 – 10^2 KTJ.g^{-1} (11).

K najvýraznejším zmenám v osídlení gastrointestinálneho traktu ľudí mikroorganizmami dochádza od narodenia dieťaťa až po jeho dospelosť. V tráviacom trakte dojčiat majú významnú úlohu bifidobaktérie, pričom ich obsah bol stanovený v rozsahu 10^{10} až 10^{11} KTJ.g^{-1}, čo prakticky predstavuje 90 % mikroorganizmov tráviaceho systému detí. Bifidobaktérie sú nepravidelné, často sa vetviace grampozitívne, spravidla striktne anaeróbne a katalázo-negatívne paličky, ktoré nesporulujú. Bifidobaktérie v hrubom čreve dokončujú rozklad vlákniny, čím sa podieľajú aj na stimulácii intestinálnej peristaltiky. Z fermentovateľných sacharidov produkujú kyselinu octovú a kyselinu mliečnu v pomere 3 : 2, pričom tieto kyseliny spoločne účinnejšie inhibujú nežiadúce baktérie prítomné v hrubom čreve (8,11). Okrem bifidobaktérií kolonizujú tráviaci trakt dojčiat a detí aj laktokoky, enterokoky a koliformné baktérie, pričom ich obsah je menší ako 1 % a zastúpenie skupiny *Bacteroides*, klostrídií a ďalších mikroorganizmov absentuje. Na rozdiel od detí, v čreve dospelého človeka predominujú zástupcovia rodu *Bacteroides* (86 %), následne *Eubacterium* a *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum* a *B. adolescentis.* Menej zastúpená mikrobiálna flóra, tzv. satelitná flóra, pozostáva zo zástupcov *Enterobacteriaceae*, streptokokov a laktobacilov (11). Zmeny zastúpenia druhov mikrobiálnych populácií

30. MATER, D. D. G. et al.: *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* survive gastrointestinal transit of healthy volunters consuming yoghurt. *FEMS Microbiol Lett*, 250, 2005, č. 2, s. 185 – 187.

Do redakcie prišlo: 30. 1. 2006

Adresa autora: Ing. Denisa Liptáková, PhD.
Oddelenie výživy a hodnotenia potravín
Ústav biochémie, výživy a ochrany zdravia
Fakulta chemickej a potravinárskej technológie
Radlinského 9
812 37 Bratislava

SUMMARY

D. Liptáková, L. Valík, F. Görner

NUTRITION AND HEALTH BENEFITES OF YOGURTS

Yogurt is sour milky product prepared by milk fermentation by means of symbiotic bacterial culture *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* and *Streptococcus salivarius spp. thermophilus.* A position of yogurts and other sour milky products on market and in nutrition is based not only on their nutritive value but also on favorable dietetic properties. Rather new field is the production of probiotic fermented milky products that influence intestinal microflora. A popularity of yogurts in consumers constantly grows due to their healthy attributes, agreeable organoleptic properties and large taste variability.

Key words: yogurt – bacteria of milk souring – probiotics

Antidepresíva pomáhajú pri odvykaní fajčenia

Fajčiari trpiaci na chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (ChOChP) majú zvýšené riziko depresie. Preto sa zdá, že má význam pri odvykaní fajčenia podávať antidepresívne pôsobiace látky, napr. bupropion alebo nortriptylín. V placebom kontrolovanej randomizovanej štúdii dostávalo 255 fajčiarov s ChOChP, alebo s rizikom tejto choroby 12 týždňov denne 2 x 150 mg retardovaného bupropionu, alebo 1 x 75 mg nortriptylínu, alebo placebo. Obe farmaká dosiahli vyššiu mieru dlhodobej abstinencie ako placebo, rozdiel bol však signifikantný pre bupropion.

Arch Inter Med, 165, 2005, 2286 – 2292

Ideálne dávkovanie kyseliny listovej

V britskej štúdii sa vychádzalo zo zistenia, že príjem vitamínov skupiny B znižuje riziko kardiovaskulárneho ochorenia, pretože tým klesá koncentrácia homocysteínu v plazme. Nie sú však doteraz jasné dávky, ktoré sú optimálne na dosiahnutie tohto účinku. V práci sa preto stanovila najnižšia možná dávka kyseliny listovej, vykazujúca najlepšiu účinnosť na koncentráciu homocysteínu. Zisťovala sa aj prídavná relevantnosť vitamínov B_{12} a B_6. Postup zisťovania spočíval v metaanalýze 25 publikovaných randomizovaných kontrolovaných štúdií so zahrnutím 2 596 účastníkov. Po štandardizácii z hľadiska pohlavia a východiskovej plazmatickej koncentrácie 12 μmol homocysteínu a 12 nmol kyseliny listovej (na liter) sa ukázal nasledujúci obraz: Denné dávky 0,2 mg; 0,4 mg; 2,0 mg; a 5,0 mg kyseliny listovej boli spojené s redukciou homocysteínu o 13 %, 20 %, 23 %, 23 % prípadne 25 %. Vitamín B_{12} v dávkovaní 0,4 mg denne vyvolal prídavnú redukciu hladiny homocysteínu o 7 %. Naproti tomu aplikácia vitamínu B_6 nevyvolala prídavný účinok na homocysteín. Autori práce z toho vyvodzujú záver, že dávka 0,8 mg kyseliny listovej denne predstavuje ideálny kompromis nízkej dávky a maximálneho účinku na hladinu plazmatického homocysteínu.

Am J Clin Nutr, 82 (4), 2005, s. 806 – 812

B. Loučka

ROTE LISTE 2006

Arzneimittelverzeichnis für Deutschland
Verlag Rote Liste Service GmbH
Frankfurt/Main, cena 75 Eur

Toto nové vydání katalogu podává aktuální informace o současném stavu hromadně vyráběných léčivých přípravků, které 478 výrobců dodává na trh v SRN.

Shodně s předchozím vydáním katalog uvádí dva rejstříky: abecední seznam názvů přípravku a rejstřík léčivých látek. Jako tam i zde hlavní obsah tvoří až v dalším monograficky zpracované informace o jednotlivých HVLP v rámci 88 terapeutických skupin. Z celkového počtu 8829 HVLP katalogu na chemicky definované připadá 7002, zatímco 797 jsou přípravky rostlinného původu, 356 jsou organopreparáty a enzýmy a 674 jsou homeopatika.

Pro odbornou veřejnost zajímavější jsou především informace o změnách, ke kterým v novém vydání došlo.To méně důležité je zjištění, že se přestaly vyrábět přípravky více než desítky vývojově překonaných, tedy obsoletních léčiv, a zajímavější budou informace o přípravcích do terapie zaváděných nových léčiv, protože ty se pravděpodobně v krátké době objeví i u nás. Těch je tu zhruba na dvě desítky. Jsou to např. psychoanaleptikum atomoxetin (STRATTERA), antiepileptikum zonisamid (ZONEGRAN), dvě antiparkinsonika, t. j. rasagilin (AZILECT) jako inhibitor MAO-B a tolkapon (TASMAR) jako inhibitor COMT, anticholinergikum darifenacin (EMSELEX) nebo z koronárních terapeutik ivabradin (PROCORALAN).

Z dalších jsou to ještě dva glukokortikoidy, t. j. ciklesonid (ALVESCO) jako antiastmatikum a loteprednol (LOTEMAX) jako oftalmologické antiflogistikum, z antagonistů aldosteronu eplerenon (INSPRA) a z antiagregancií anagrelid (XAGRID), který je již i u nás jako THROMBOREDUCTIN. V terapii poruch vápníkového hospodářství se nově uplatňují z analogů vitaminu D parikalcitol (ZEMPLAR) a u osteoporóz distroncium-ranelát (PROTELOS). Z antineoplastik novými jsou tu erlotinib (TARCEVA) pro terapii metastáz plicních nádorů a monoklonální protilátka bevacizumab (AVASTIN) pro nádory střevního traktu. Ze skupiny orfan drugs novými jsou nitisinon (ORFADIN), inhibitor 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenasy jako léčivo hereditární tyrosinémie a kyselina karglumová (CARBAGLU), která se podává u hyperamonémií z nedostatku N-acetylglutamát-syntasy.

Pro uživatele s příslušným technickým vybavením je katalog k dispozici i v různých elektronických verzích (ROTE LISTE POCKET PC, ROTE LISTE WIN CD, ROTE LISTE PALM OS).

Borovanský A.

Nízka telesná aktivita žiakov britskej základnej školy

V anglickej štúdii sa overovali údaje o pohybe 154 chlapcov a 121 dievčat v prvom ročníku britskej základnej školy, ktorá začína v piatom roku života. Bola snaha objasniť rozšírenú mienku, že deti dovážané do školy autom majú celkovo málo pohybu – otázka, ktorá v čase epidémie obezity má iste oprávnenie. Aktuálne údaje hovoria, že počet detí dovážaných autom bol vo Veľkej Británii v roku 1986 16 %, kým v roku 1998 to už bolo okolo 30 %.

Deti dostali t zv. akcelerometer, teda merač zrýchlenia, ktorý nosili na tele počas školského obdobia. Výsledok bol jednoznačný: V skupine päťročných predstavuje cesta pešo do školy len 5 % celkovej týždňovej činnosti a táto telesná aktivita je preto zanedbateľná.

Br Med J, 329, 2004, s. 833 – 833

B. Loučka

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.