

## OBSAH

### Personálie

Profesor MUDr. Pavel Švec, DrSc. jubiluje

231

### Prehľady a experimentálne práce

*Ad. Adameová, V. Faberová, M. Kuželová:* Vplyv simvastatínu na priebeh ischemicko-reperfúzneho poškodenia myokardu diabeticko-hypercholesterolemických potkanov

232

*M. Bittnerová, J. Kyselovič, J. Sirotiaková, Š. Paulov:* 24-hodinové monitorovanie krvného tlaku a jeho význam v terapii ambulantne liečených pacientov s esenciálnou hypertenziou

237

*J. Plandorová, P. Křenek, J. Kyselovič:* Možné úlohy integrínov pri remodelácii ciev

243

*E. Račanská, I. Tumová, T. Foltánová:* 2- a 4-fluórfenylpiperazinové deriváty kyseliny alkoxyfenylkarbámovej a ich potenciálne antídysrhythmické účinky

247

*M. Kuželová, M. Mladonická, L. Špergllová, M. Stankovič, M. Jusko, M. Dubničková, M. Bukovský, Ad. Adameová, T. Stankovičová, J. Seginko:* Modifikovaný lipid A ovplyvňuje ischemicko-reperfúzne poškodenie myokardu potkanov v podmienkach *in vitro* a *in vivo*

251

*E. Ondriašová:* Inhibítory fosfodiesteráz: liečivá s rozširujúcim sa terapeutickým využitím

257

*B. Bobovnický, J. Sirotiaková, M. Bittnerová, J. Kyselovič, E. Račanská:* C-reaktívny proteín a ateroskleróza

260

*P. Holub, M. Hrubá, A. Beckerová:* Účinky krátkodobého podávania heparínu na vnútorné prostredie potkanov a osteoporózu

265

*J. Čižmárik, A. Kováč:* Syntéza, vlastnosti, hepato- a neurotoxickej účinky vybratých piperidinopropylesterov alkylsubstituovanej kyseliny fenylkarbámovej

271

Nové liečivá

Eplerenón

277

## CONTENTS

### Personalities

Profesor MUDr. Pavel Švec, DrSc.

231

### Reviews and articles

*Ad. Adameová, V. Faberová, M. Kuželová:* Influence of simvastatin on myocardial ischaemia-reperfusion injury in the diabetic-hypercholesterolaemic rats

232

*M. Bittnerová, J. Kyselovič, J. Sirotiaková, Š. Paulov:* 24-hours blood pressure monitoring and its significance in therapy of out-patients with essential hypertension

237

*J. Plandorová, P. Křenek, J. Kyselovič:* Possible function of integrines in blood vessel remodelling

243

*E. Račanská, I. Tumová, T. Foltánová:* 2-, and 4-fluorophenylpiperazine derivatives of alkoxyphenylcarbamic acid and their potential antídysrhythmic effect

247

*M. Kuželová, M. Mladonická, L. Špergllová, M. Stankovič, M. Jusko, M. Dubničková, M. Bukovský, Ad. Adameová,*

*T. Stankovičová, J. Seginko:* Modified lipid A influences ischemic – reperfusion injury of the rat heart at both *in vitro* and *in vivo* conditions

251

*E. Ondriašová:* Phosphodiesterase inhibitors: drugs with an expanding range of therapeutic uses

257

*B. Bobovnický, J. Sirotiaková, M. Bittnerová, J. Kyselovič, E. Račanská:* C-reactive protein and atherosclerosis

260

*P. Holub, M. Hrubá, A. Beckerová:* Effects of short-term administration of heparin on internal milieu of rats and osteoporosis

265

*J. Čižmárik, A. Kováč:* Synthesis, properties, hepato- and neurotoxic effect of selected piperidinopropyl esters alkyl substituted phenylcarbamic acid

271

New drugs

Eplerenone

277

**Profesor MUDr. Pavel Švec, DrSc. jubiluje**

# Vplyv simvastatínu na priebeh ischemicko-reperfúzneho poškodenia myokardu diabeticko-hypercholesterolemických potkanov

AD. ADAMEOVÁ<sup>1</sup>, V. FABEROVÁ<sup>2</sup>, M. KUŽELOVÁ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava,

<sup>2</sup>Ústav farmakológie, VULM, a. s., Modra

Statíny majú okrem hypolipidemických účinkov ďalšie tzv. pleiotropné účinky, ktoré môžu priaznivo ovplyvniť závažnosť ischemicko-reperfúzneho poškodenia myokardu (IRPM) zvierat so súčasne navodeným diabetom (DM) a hypercholesterolémiou (HCH). Cieľom našich experimentov bolo zistíť vplyv simvastatínu na priebeh IRPM potkanov s akútym DM a HCH.

Ischemicko-reperfúzne poškodenie myokardu v podmienkach *in vivo* sme vyvolali 6 min ischémou a následnou 10 min reperfúziou ľavej koronárnej arterie. Patologický model IRPM sme vyvolali na troch skupinách potkanov rodu Wistar: kontrolné (K), diabeticko-hypercholesterolemické (DM-HCH) a simvastatinom liečené diabeticko-hypercholesterolemické (DM-HCH + simvastatin). Súčasné navodenie DM a HCH bolo vyvolané jednorazovou i. p. aplikáciou streptozotocínu (80 mg/kg) a tukovo-cholesterolovou diétou (20 g/deň) podávanou 5 dní. Simvastatin (10 mg/kg) bol aplikovaný ako súčasť tukovo-cholesterolovej stravy.

DM-HCH potkany boli citlivejšie na IRPM, čo sa prejavilo zvýšeným výskytom ventrikulárnych dysrhythmii. Ventrikulárne tachykardie (VT) sa vyskytli pri 90 % a ventrikulárne fibrilácie (VF) pri 100 % DM-HCH potkanov v porovnaní s výskytom VT (80 %) a VF (50 %,  $p < 0,01$ ) kontrolných zvierat. Aplikácia simvastatínu viedla k redukcii oboch typov dysrhythmii (75 % VT, 38 % VF ( $p < 0,01$ )). Dysrhythmickej skóre bolo pri simvastatinom liečených DM-HCH potkanoch znížené v porovnaní s neliečenými DM-HCH potkanmi (3,88 vs. 4,90).

Akútны DM a HCH zhoršujú priebeh IRPM a simvastatin vykazuje ochranný účinok, ktorý možno vysvetliť multifaktoriállym pôsobením statínov.

**Kľúčové slová:** myokard – ischemicko-reperfúzne poškodenie – diabetes mellitus – hypercholesterolémia – statíny

## SUMMARY

Ad. Adameová, V. Faberová, M. Kuželová

INFLUENCE OF SIMVASTATIN ON MYOCARDIAL ISCHAEMIA-REPERFUSION INJURY IN THE DIABETIC-HYPERCHOLESTEROLAEMIC RATS

Beyond hypolipidemic effects, statins have the next pleiotropic effects, which may influence favorable myocardial ischaemia-reperfusion injury (MIRI) in animals with the simultaneous occurring diabetes mellitus (DM) and hypercholesterolaemia (HCH). **Objective:** The objective of our study was to investigate an influence of simvastatin on MIRI in the animals with the acute simultaneous-occurring DM and HCH. **Methods:** *In vivo* MIRI induced by 6 min ischaemia and following 10 min reperfusion of left coronary artery was performed in three groups of Wistar rats: control (C) diabetic-hypercholesterolaemic (DM-HCH) and simvastatin-treated diabetic-hypercholesterolaemic (simvastatin+DM-HCH). DM and HCH were induced by a single *i.p.* injection of streptozotocin (80 mg/kg) and a fat-cholesterol diet (20 g/day), which was administered for 5 days. Simvastatin (10 mg/kg) was applied as a component of the fat-cholesterol diet. **Results:** DM-HCH rats were more susceptible to the occurrence of ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia (VT) occurred in 90% and ventricular fibrillation (VF) in 100% DM-HCH rats as compared to control rats /VT 80%, VF 50 % ( $p < 0,01$ ), respectively/. Application of simvastatin caused a reduction of the incidence of both ventricular arrhythmias /75% VT, 38% VF ( $p < 0,01$ ), respectively/. Arrhythmia score was lower in simvastatin-treated DM-HCH rats when compared to untreated DM-HCH rats (3,88 vs. 4,90). **Conclusion:** The acute DM and HCH worsen the outcome of MIRI and simvastatin exhibits the beneficial effects, which may be interpreted by varied mechanisms of activity of statins.

**Key words:** myocardium – ischaemia-reperfusion injury – diabetes mellitus – hypercholesterolaemia – statins

# 24-hodinové monitorovanie krvného tlaku a jeho význam v terapii ambulantne liečených pacientov s esenciálnou hypertenziou

M. BITTNEROVÁ<sup>1</sup>, J. KYSELOVIČ<sup>1</sup>, J. SIROTIAKOVÁ<sup>2</sup>, Š. PAULOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

<sup>2</sup> Interná klinika II. Fakultná nemocnica, Nitra

<sup>3</sup> Neštátna kardiologická ambulancia, Nitra

*24-hodinové ambulantré monitorovanie krvného tlaku (24-hour ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) si nachádza široké uplatnenie v klinickej praxi aj na Slovensku. Cielene štúdie, sledujúce jeho použitie a prínos k ďalšiemu manažmentu hypertenzie však u nás chýbajú. Cieľom našej práce bolo zhodnotiť využitie ABPM v ambulantnej starostlivosti pacientov s esenciálnou hypertenziou (EH).*

*Retrospektívne sme analyzovali zdravotné záznamy a ABPM pacientov s EH v starostlivosti Internej kliniky II. FN Nitra (42 pacientov) a neštátnej kardiologickej ambulancie v Nitre (30 pacientov). Hodnotili sme hodnoty krvného tlaku (TK) namerané v ambulancii lekára a metódou ABPM, percentuálne zastúpenie dippersov a nondippersov (pacientov so zachovaným, resp. chýbajúcim adekvátnym nočným poklesom TK), indikácie pre ABPM a zmeny v terapii po vyšetrení.*

*Do súboru bolo zaradených celkovo 72 pacientov. Priemerné hodnoty TK z ABPM v oboch skupinách pacientov boli nižšie ako hodnoty TK namerané v ambulancii lekára. Najčastejšimi indikáciami na použitie ABPM boli kontrola účinnosti terapie a nedostatočne kontrolovaný TK v ambulancii. Na základe ABPM sa v sledovaných skupinách pacientov identifikovalo spolu 57 % pacientov-nondippersov a liečba sa počas roka modifikovala celkovo u 39 % pacientov.*

*Získané výsledky ukázali, že ABPM prispieva k zvýšeniu diagnostickej a terapeutickej kvality klinického rozhodovania lekára a môže byť užitočným nástrojom na dosiahnutie dobrej kontroly TK u väčšieho percenta pacientov s esenciálnou hypertenziou.*

**Kľúčové slová:** hypertenzia – 24-hodinové monitorovanie krvného tlaku – manažment hypertenzie – dippers – nondippers – modifikácia liečby

## SUMMARY

M. Bittnerová, J. Kyselovič, J. Sirotiaková, Š. Paulov

## 24-HOURS BLOOD PRESSURE MONITORING AND ITS SIGNIFICANCE IN THERAPY OF OUT-PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

**Aim:** 24-hours ambulatory blood pressure monito-ring (ABPM) finds wide-spread utilization in clinical practice in Slovakia, but purposefully studies investigating its use and a contribution to further hypertension management are missing. The aim of this study was to evaluate the use of ABPM in out-patients with essential hypertension (EH).

**Methods:** We retrospectively analyzed medical records and the records of ABPM of EH patients undergoing an out-patient treatment at the Clinic of Internal Medicine of the II<sup>nd</sup> Faculty Hospital in Nitra (42 patients) and at the private cardiologic ambulance in Nitra (30 patients). We evaluated: blood pressure values (TK) measured both at the out-patient physician surgery and by ABPM method, the percentage of dippers and non-dippers (patients with preserved or missing adequate night TK fall), the indications for ABPM and the changes in therapy after examination.

**Results:** 72 patients were included into examination group. The average TK values from ABPM in both groups were lower as TK values measured in out-patient department. The leading indications for ABPM use were the control of therapy effectiveness and inadequately controlled TK in out-patient physician surgery. 57% patients non-dippers were identified in investigated groups of patients on the basis of ABPM. The therapy was modified at 39% patients within a year.

**Conclusion:** The obtained results have shown that ABPM contributes to the improvement of diagnostic and therapeutic quality of clinical decision making of physician and it can be profitable mean to achieve good TK control with major part of patients with essential hypertension.

**Key words:** hypertension – 24-hours blood pressure monitoring – hypertension management – dippers – non-dippers – modification of therapy

# Možné úlohy integrínov pri remodelácii ciev

J. PLANDOROVÁ, P. KŘENEK, J. KYSELOVIČ

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Integríny ako signál prenášajúce molekuly participujú na mnohých bunkových funkciách. Tvoria prepojenie extracelulárnej matrix s bunkovou membránou, intracelulárnymi signálnymi komponentmi a cytoskeletom, reagujú na mechanické i humorálne stimuly. Modulujú cievny tonus, vaskulárnu permeabilitu a zúčastňujú sa na zmenách štruktúry ciev ako adaptácie na zmenené hemodynamické alebo humorálne podmienky. Aktiváciou integrínov sa môže mechanický stimulus vo forme šmykového napäťia alebo zmeny perfúzneho tlaku zmeniť na vnútrobunkový signál, ktorý môže ovplyvniť funkčné i fenotypické vlastnosti bunky a meniť štruktúru a zloženie extracelulárnej matrix. Výskum presných funkcií jednotlivých integrínov a možné farmakologické ovplyvnenie signálnych kaskád s účasťou integrínov v cievach sú predmetom intenzívneho výskumu.

**Kľúčové slová:** integrín – hladkosvalová bunka – extracelulárna matrix

## SUMMARY

J. Plandorová, P. Křenek, J. Kyselovič

## POSSIBLE FUNCTION OF INTEGRINES IN BLOOD VESSEL REMODELLING

Integrines as signal transferring molecules participate on many cell functions. They interconnect extra-cellular matrix with cellular membrane, inter-cellular signal components and cytoskeleton and they respond to mechanical and humoral stimuli. They modulate vessel tone, vascular permeability and they participate on vessel structure changes as the adaptation on changed hemodynamic or humoral conditions. Mechanical stimulus in the form of shear stress or in the change of perfusion pressure can be changed into intra-cellular signal by the activation of integrines thus influencing functional and phenotype cell properties and changing structure and composition of extra-cellular matrix. The research of exact functions of individual integrines and possible pharmacological influencing of signal cascades with participation of integrines in blood vessels are intensively investigated.

**Key words:** integrine – smooth muscle cell – extra-cellular matrix

# 2- a 4-fluórfenylpiperazínové deriváty kyseliny alkoxyfenylkarbámovej a ich potenciálne antidysrytmické účinky

E. RAČANSKÁ, I. TUMOVÁ, T. FOLTÁNOVÁ

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

*V snahe definovať základné vzťahy chemickej štruktúry a farmakologického účinku boli pripravené viaceré série modifikovaných aryloxyaminopropanolov. Zabudovanie karbamoylskupiny do spojovacieho reťazca je jedným zo zásahov do základného skeleta týchto zlúčenín. Cieľom práce bolo zistíť v ôsmich látkach z novo pripravenej série derivátov kyseliny 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbámovej s 2- a 4-fluórfenylpiperazínou substitúciou ich potenciálne antidysrytmické účinky. Na modeli ouabaínom indukovaných porúch srdcového rytmu bola pri väčšine hodnotených látok aplikovaných preventívne v koncentráciách  $10^6 \text{ mol.kg}^{-1}$  potvrdená schopnosť chrániť srdce pred vznikom prvých extrasystol, fibrilácií a zástavy srdcovej činnosti, pričom štatistiky významné hodnoty boli zistené v 4-fluórpiperazino-vých derivátoch s 3-, resp. 4-alkoxysubstitúciou na aromatickom jadre, ktoré prevyšovali účinok použitého štandardu propafenónu. Už predchádzajúce zistenia poukázali na  $\beta$ -adrenolytické a vazodilatačné účinky týchto štruktúr, čo je podnetom na ďalšie detailnejšie farmakodynamické i farmakokinetickej štúdie.*

**Kľúčové slová:** substituované 2-, 4-fluórfenylpiperazíny – fenylkarbamáty – antidysrytmická aktivita – propafenón

## SUMMARY

E. Račanská, I. Tumová, T. Foltánová

2-, AND 4-FLUOROPHENYLPIPERAZINE DERIVATIVES  
OF ALKOXYPHENYLCARBAMIC ACID AND THEIR POTENTIAL ANTIDYSRHYTMIC EFFECT

To define basic chemical structure – pharmacological activity relationship several series of modified of aryloxyaminopropanols were prepared. One of the modifications of basic skeleton of these compounds is to build in the carbamoyl group into linking chain. The aim of the work was to find potential antidysrhythmic effect of eight compounds from newly prepared derivatives of 2-, 3-, and 4-alkoxyphenylcarbamic acid with 2- and 4-fluorophenylpiperazine substitution. The ability to protect heart against first extrasystoles, fibrillations and heart failure was proved in the majority of evaluated compounds that were preventive applied in concentration  $10^6 \text{ mol.kg}^{-1}$  in the model of heart rhythm disorders induced by ouabain. Statistical significant values were particularly found at 4-fluoropiperazine derivatives with 3- and 4-alkoxy substitution on the aromatic ring that exceeded the effect of propafenone used as standard. The previous findings already pointed at  $\beta$ -adrenolytic and vasodilating effect of these structures and it is suggestion for further pharmacodynamic and pharmacological studies in more details.

**Key words:** substituted 2-, 4-fluorophenylpiperazines – phenylcarbamates – antidysrhythmic activity – propafenone

# Modifikovaný lipid A ovplyvňuje ischemicko-reperfúzne poškodenie myokardu potkanov v podmienkach *in vitro* a *in vivo*

M. KUŽELOVÁ<sup>1</sup>, M. MLADONICKÁ<sup>1</sup>, L. ŠPERGLOVÁ<sup>1</sup>, M. STANKOVIČ<sup>1</sup>, M. JUSKO<sup>1</sup>, M. DUBNIČKOVÁ<sup>2</sup>,

M. BUKOVSKÝ<sup>2</sup>, AD. ADAMEOVÁ<sup>1</sup>, T. STANKOVIČOVÁ<sup>1</sup>, J. SEGINKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava,

<sup>2</sup>Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Bakteriové lipopolysacharidy (LPS) – endotoxíny vykazujú protektívne účinky na modeli ischemicko-reperfúzneho poškodenia myokardu. Zníženie ich toxicity možno dosiahnuť modifikáciou lipidovej časti LPS. V práci sme študovali účinok modifikovaného difosforyllipidu A (modLA) získaného z purifikovaného LPS z kmeňa *Escherichia coli* s vystepovanou arteficiálnou rezistenciou na (1-metyldodecyl)dimethylaminoxid (ATDNO) na modeli ischemicko-reperfúzneho poškodenia myokardu potkanov v pokusoch *in vitro* a *in vivo*. Zistili sme, že 24 h premedikácia potkanov modLA (500 µg/kg, i. v.) zvýšila koronárny prietok izolovaným srdcom ( $p < 0,01$ ), ktorý pretrvával aj počas reperfúzie ( $p < 0,05$ ). Premedikácia modLA zlepšila kontraktílné vlastnosti srdca ( $p < 0,05$ ), skrátala trvanie ( $p < 0,05$ ) a znížila výskyt komorových fibrilácií bez spontánnej terminácie počas pokusu a dysrytmické skóre ( $p < 0,05$ ) v pokusoch *in vitro*. V pokusoch *in vivo* sa signifikantne znížilo trvanie komorových tachykardií a fibrilácií ( $p < 0,01$ ) a zistila sa tendencia k poklesu nielen dysrytmického skóre, ale aj exitu zvierat. Z našich výsledkov možn predpokladať že modLA pôsobí ochranne na priebeh ischemicko-reperfúzneho poškodenia myokardu potkanov.

**Kľúčové slová:** *ischémia – reperfúzia – myokard – modifikovaný lipid A*

## SUMMARY

M. Kuželová, M. Mladonická, L. Šperglová, M. Stankovič, M. Jusko, M. Dubničková, M. Bukovský, Ad. Adameová, T. Stankovičová, J. Seginko

MODIFIED LIPID A INFLUENCES ISCHEMIC – REPERFUSION INJURY OF THE RAT HEART AT BOTH *IN VITRO* AND *IN VIVO* CONDITIONS

Bacterial lipopolysaccharides (LPS) displayed protective effects against ischemic-reperfusion injury of myocardium. But the clinical use of LPS is limited with high toxicity. This unwanted property of LPS could be decreased by modification of lipid part of LPS.

In the present the effect of modified diphosphoryl lipid A (mod LA) against ischemic-reperfusion injury of rat heart at both *in vitro* (isolated heart perfused according to Langendorff) and *in vivo* (left coronary artery ligation *in situ*) conditions was tested. mod LA was prepared from purified LPS of *E. coli* with artificial resistance on (1-methyldodecyl)dimethylamine oxide.

It was found that premedication of rats with mod LA (500 µg/kg, i. v.) 24h before experiments increased coronary perfusion ( $p < 0,01$ ) of isolated hearts. This increase persisted also during reperfusion. Premedication with mod LA improved contractile properties ( $p < 0,05$ ) of myocardium, shortened duration ( $p < 0,05$ ) and decreased incidence of non-sustained ventricular fibrillations as well as dysrhythmic score ( $p < 0,05$ ) *in vitro* experiments. The significant shortening of duration of both ventricular tachycardia and fibrillation ( $p < 0,01$ ) together with decreased tendency of dysrhythmic score was observed *in vivo* model. Moreover, the number of died animals was lower.

It could be suggested that modified diphosphoryl lipid A protects the myocardium against ischemic-reperfusion injury *in vitro* experiments as well as *in vivo* conditions.

**Key words:** ischaemia – reperfusion – myocardium – modified lipid A

# Inhibítory fosfodiesteráz: liečivá s rozširujúcim sa terapeutickým využitím

E. ONDRIAŠOVÁ

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

*V práci je uvedený prehľad farmakoterapeutického využitia špecifických a nešpecifických inhibitorov fosfodiesteráz (PDE). Z nešpecifických inhibitorov sa už niekoľko desaťročí používa teofylín, pentoxyfylín, dipyridamol a papaverin. Identifikácia izoenzýmov PDE v rôznych tkanivách umožňuje cielený vývoj špecifických inhibitorov PDE. Vývoj je zameraný najmä na inhibítory PDE4 (rolipram, cilomilast, roflumilast), ktoré sa ukazujú ako potenciálne liečivá v terapii rôznych zápalových ochorení. Hľadajú sa aj bezpečnejšie inhibítory PDE3 na terapiu zlyhávajúceho srdca. Najväčšie využitie našli inhibítory PDE5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) v terapii erektilnej dysfunkcie.*

**Kľúčové slová:** inhibítory fosfodiesterázy – cAMP (cyklický adenozín monofosfát) – cGMP (cyklický guanozín monofosfát) – relaxácia hladkých svalov – protizápalový účinok

## SUMMARY

E. Ondriašová

## PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS: DRUGS WITH AN EXPANDING RANGE OF THERAPEUTIC USES

In the article the pharmacotherapeutical use of specific and nonspecific phosphodiesterase (PDE) inhibitors is reviewed. Nonspecific PDE inhibitors such as theophylline, pentoxiphylline, dipyridamole and papaverine are in use for several decades. Identification of PDE isoensymes in various tissues makes possible the development of specific PDE inhibitors. The development is focused mainly on PDE4 inhibitors (rolipram, cilomilast, roflumilast), which are potentially useful in the therapy of inflammatory diseases. There is a search of safer PDE3 inhibitors for the therapy of congestive heart failure. In practice the most frequently used are PDE5 inhibitors (sildenafil, tadalafil, vardenafil) for the therapy of erectile dysfunction.

**Key words:** phosphodiesterase inhibitors – cAMP (cyclic adenosine monophosphate) – cGMP (cyclic guanosine monophosphate) – smooth muscle relaxation – anti-inflammatory effect

# C-reaktívny proteín a ateroskleróza

B. BOBOVNICKÝ<sup>1</sup>, J. SIROTIAKOVÁ<sup>2</sup>, M. BITTNEROVÁ<sup>1</sup>, J. KYSELOVIČ<sup>1</sup>, E. RAČANSKÁ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

<sup>2</sup>Interná klinika II, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Nitra

Prehľadná práca predstavuje stručný úvod do problematiky vzťahov medzi rozšíreným cievnym ochorením – aterosklerózou a zápalovou reakciou organizmu. Ako najčastejší marker zápalovej odpovede sa využíva C-reaktívny protein. Je to jeden z tzv. proteinov akútnej fázy, ktoré sa vylučujú pečeňou ako odozva na rozličné podnety, vyvolávajúce zápal. Článok opisuje viaceré patofyziológické mechanizmy, ktoré sa zúčastňujú na vzniku a priebehu zápalu. Na základe hodnotenia už publikovaných údajov sa zápal považuje za integrálnu súčasť rozvoja aterosklerózy. Hľadajú sa spoločné prvky rôznych teórií vzniku aterosklerózy. Výsledky, ktoré sa potvrdili vo viacerých klinických štúdiach opisujú predikčnú hodnotu C-reaktívneho proteinu u rozdielnych skupín pacientov. Tradičné prístupy k liečbe aterosklerózy statínnimi sú doplnené poznatkami o vplyve statínov na pokles hodnôt C-reaktívneho proteinu, nezávisle od ich pôsobenia na hladinu LDL cholesterolu. Konsenzuálne odporúčania európskych i amerických autorít pre klinickú prax zatiaľ neuvádzajú vyšetrenie C-reaktívneho proteinu ako obligatórnu súčasť vyšetrovacích postupov. Potreba vnímania zápalu ako nového rizikového faktora aterosklerózy si bude vyžadovať ďalšie doplňujúce informácie.

**Kľúčové slová:** ateroskleróza – zápal – C-reaktívny protein – cholesterol – statíny

## SUMMARY

B. Bobovnický, J. Sirotiaková, M. Bittnerová, J. Kyselovič, E. Račanská

## C-REACTIVE PROTEIN AND ATHEROSCLEROSIS

The review article presents brief introduction into the problems of relation between widespread vascular disease – atherosclerosis and inflammation reaction of organism. C-reactive protein is most often used as a marker of inflammatory response. It is one of the so-called acute phase proteins that are excreted by liver as response to various stimuli causing inflammation. The paper describes several pathophysiological mechanisms participating on the onset and the course of inflammation. Based on the evaluation of already published data the inflammation is recognized as integral part of atherosclerosis development. Common elements of various theories of the onset of atherosclerosis have been searched. The results proved by several clinical studies describe predication value of C-reactive protein in different groups of patients. Conservative approaches to the treatment of atherosclerosis by statins are completed with the knowledge on the influence of statins on the decrease of values of C-reactive protein, independently on their action on LDL cholesterol level. Consensual recommendations of both European and American authorities for clinical practice do not stipulate the check-up of C-reactive protein as obligatory part of examination procedures so far. The necessity to consider inflammation as new risk factor of atherosclerosis will require additional supplementary information.

**Key words:** atherosclerosis – inflammation – C-reactive protein – cholesterol - statins

# Účinky krátkodobého podávania heparínu na vnútorné prostredie potkanov a osteoporóza

P. HOLUB, M. HRUBÁ, A. BECKEROVÁ

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

*V posledných rokoch rad klinických štúdií ukázal, že dlhodobá terapia heparínom, napr. pri profylaxii hlbokých žilných trombóz v gravidite, je spojená s vývojom osteoporózy (OP) – (1 – 4), pričom samotná gravidita spôsobuje len veľmi mierny úbytok kostnej hmoty (5). Dnes je OP všeobecne akceptovaná ako jeden z hlavných nežiaducich účinkov dlhodobej terapie heparínom, ale riziko nie je vysoké (6). Dahlman (1) zistil pri dlhodobom profylaktickom podávaní heparínu u 184 gravidných žien 2,2% výskyt osteoporotických fraktúr. Osteopenický účinok heparínu bol potvrdený i nálezmi mnohých zvieracích štúdií aj v pokusoch *in vitro*, jeho patomechanizmus však zatiaľ nie je objasnený (7 – 10). Za príčinu osteopénie sa považuje predovšetkým zvýšenie osteoklastickej resorpcie kosti a zniženie jej novotvorby, ale predpokladá sa aj ovplyvnenie sekrecie parathormónu, zásah do metabolizmu vitamínu D, ovplyvnenie metabolizmu kalcia (minerálov) a ďalšie mechanizmy.*

**Kľúčové slová:** heparín – osteoporóza – plazmatické chloridy – ionizované kalcium – acidobázická rovnováha – hematokryt.

## SUMMARY

P. Holub, M. Hrubá, A. Beckerová

## EFFECTS OF SHORT-TERM ADMINISTRATION OF HEPARIN ON INTERNAL MILIEU OF RATS AND OSTEOPOROSIS

Many clinical studies prove that long-term anticoagulation therapy by heparin can cause osteoporosis. Osteopenic effect of heparin was also proved by the results of *in vitro* and *in vivo* studies on animals, but its pathomechanism is not cleared up so far. Our previous experiments with rabbits showed that higher heparin doses significantly influenced electrolyte plasma composition even after short-term administration. In this study we evaluated heparin effect on acid-base balance and electrolyte balance in Wistar rats. Heparin was administered in doses 500 IU/kg and 2 000 IU/kg either by single application or during 5 days to four experimental groups. Control group was given isotonic solution of NaCl. In the samples of arterial blood following parameters were determined by means of Stat Profile 4 analyser: pH, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, pO<sub>2</sub>, hematocrit (Het), haemoglobin (Hb), plasmatic concentrations of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, ionized Ca<sup>2+</sup>, nCa<sup>2+</sup> resp. and AG (anion gap). Single dose of heparin 500 IU/kg induced only slight AG drop compared with control: from 14,7 to 12,1 mmol/l ( $p < 0,05$ ). Heparin on 5th day slightly influenced acid-base level – arterial pH increased from 7,331 to 7,391 ( $p < 0,01$ ) and pCO<sub>2</sub> decreased from 5,91 to 4,81 kPa ( $p < 0,01$ ). As for electrolytes, Cl<sup>-</sup> level increased from 92,6 to 96,7 mmol/l ( $p < 0,05$ ) and ionized Ca<sup>2+</sup> decreased from 1,24 to 1,13 mmol/l ( $p < 0,01$ ). Het and Hb were not changed. Single dose of heparin 2000 IU/kg induced the increase in arterial pH to 7,404 ( $p < 0,01$ ) and pCO<sub>2</sub> decreased to 4,50 kPa ( $p < 0,01$ ). The level of electrolytes increased in case of Cl<sup>-</sup> to 97,8 mmol/l ( $p < 0,01$ ) and in nCa<sup>2+</sup> from 1,17 to 1,26 mmol/l ( $p < 0,05$ ). After 5 days heparin 2000 IU/kg administration there persisted increased pH 7,389 ( $p < 0,05$ ) and decreased pCO<sub>2</sub> 4,65 kPa ( $p < 0,01$ ). The value of Het and Hb was significantly decreased ( $p < 0,05$ ) and chloraemia 97,2 mmol/l was significantly increased ( $p < 0,05$ ). The results have shown that higher dose of heparin even after short-term administration induced acid-base level changes as well as the changes in plasmatic level of chlorides and ionized calcium. This may play a role in the development of osteoporosis within long-term administration.

**Key words:** osteoporosis – heparin – plasmatic chlorides – ionized calcium – acid-base balance – hematocrit – rats

# Syntéza, vlastnosti, hepato- a neurotoxicke účinky vybratých piperidínopropylesterov alkylsubstituovanej kyseliny fenylkarbámovej

J. ČIŽMÁRIK<sup>1</sup>, A. KOVÁČ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

<sup>2</sup>Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava

*V rámci systematického štúdia bázických esterov substituovanej kyseliny fenylkarbámovej, bolo pripravených 8 látok zo skupiny piperidínopropylesterov alkylsubstituovanej kyseliny fenylkarbámovej. Ich štruktúra bola potvrdená výsledkami z UV, IČ, <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C-NMR spektroskopie. Boli stanovené ich základné fyzikálno-chemické vlastnosti a preštudovaná ich hepatotoxicita a neurotoxicita. In-vitro toxikologické testy ukázali, že väčšina pripravených látok vykazuje výšší toxicke účinok ako porovnávacie štandardy (paracetamol, etanol a kyselina L-glutámová).*

**Kľúčové slová:** deriváty kyseliny fenylkarbámovej – hepatotoxicita – neurotoxicita

## SUMMARY

J. Čižmárik, A. Kováč

## SYNTHESIS, PROPERTIES, HEPATO- AND NEUROTOXIC EFFECT OF SELECTED PIPERIDINOPROPYL ESTERS ALKYL SUBSTITUTED PHENYLCARBAMIC ACID

During systematically study of basic esters of substituted phenylcarbamic acid, 8 compounds from the group of piperidinopropyl esters of alkyl substituted phenylcarbamic acid derivates was prepared. The structure was identified with UV, IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy. The basic physico-chemical properties were determined and hepato and neurotoxicity was studied. In vitro toxicological tests showed that majority of the compounds is more toxic then standards (paracetamol, ethanol and L-glutamic acid).

**Key words:** phenylcarbamic acid derivates – hepatotoxicity – neurotoxicity

Eplerenón