

## Souhrn

V této dizertační práci byly studovány: 1/ možnosti časně detekce antracyklinové kardiotoxicity pomocí echokardiograficky hodnocené diastolické funkce a biochemického markeru troponinu T na experimentálním modelu u králíka, 2/ změny v zastoupení vybraných kovových prvků v myokardu levé komory zvířat s navozenou antracyklinovou kardiotoxicitou a kardioprotekcí pomocí dexrazoxanu, 3/ bezpečnost a eventuální toxicita opakovaného podání nových aroylhydrazonových chelátorů železa - pyridoxal 2-chlorbenzoyl hydrazonu (o-108) a salicylaldehyd isonicotinoyl hydrazonu (SIH), 4/ farmakokinetika obou chelátorů železa po jednorázovém intravenózním podání králíkům v pilotním experimentu, 5/ potenciálně kardioprotektivní účinky o-108 a SIH na modelu daunorubicinem indukované chronické kardiotoxicity u králíka, včetně dávkové závislosti.

Bylo zjištěno, že Dopplerovské hodnocení levé komory u králíka je poměrně technicky náročné vzhledem k relativně vysoké fyziologické srdeční frekvenci u králíka. Kvalitní hodnocení všech standardních parametrů bylo možné pouze v kombinované anestézii obsahující xylazin. Tento echografický přístup narozdíl od citlivějšího katetrizačního vyšetření nebyl schopen odhalit diastolickou dysfunkci navozenou daunorubicinem, přičemž tento fakt může souviset s hemodynamickými účinky xylazinu. Srdeční troponin T se narozdíl od náročného echografického vyšetření ukázal být vhodným a citlivým biomarkerem chronické antracyklinové kardiotoxicity. Signifikantní elevace troponinu T byly naměřeny již před polovinou experimentu v nízké kumulativní dávce daunorubicinu ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) a koncentrace progresivně stoupaly až do konce experimentu.

V další části práce bylo zjištěno, že antracyklinová kardiotoxicita je spojena se signifikantními změnami v koncentracích vybraných kovových prvků v myokardu levé komory. Jedním z nejvýznamnějších nálezů se ukázalo být signifikantní zvýšení myokardiálních koncentrací vápníku, přičemž tento nález jako jediný významně koreloval s katetrizačně hodnocenou systolickou dysfunkcí levé komory. Modelové kardioprotektivum dexrazoxan dovedlo zamezit nejen předčasnému úhynu a systolické srdeční dysfunkci, ale i změnám v zastoupení kovových prvků v levé komoře. Opakované podání daunorubicinu ani jeho kombinace s dexrazoxanem neměla vliv na myokardiální koncentrace iontů železa.

Opakované podávání nových chelátorů železa o-108 a SIH nebylo spojeno s výraznou orgánovou toxicitou ani změnami funkčních kardiovaskulárních parametrů. Nebyly pozorovány známky sideropenie, anémie nebo jiných změn v krevním obraze. Pozorované změny biochemických parametrů byly převážně mírné, nevykazovaly dávkovou závislost, což odpovídá absenci významných změn v morfologii studovaných orgánů (např. játra, ledviny). Ve skupině s vyšší dávkou o-108 byly stanoveny zvýšené koncentrace troponinu T, nicméně k tomu nebyl nalezen žádný morfologický nebo funkční korelát.

Pilotní studium farmakokinetiky aroylhydrazonových chelátorů železa po intravenózním podání u králíka odhalilo poměrně rychlou distribuci, ale i eliminaci obou chelátorů. Maximální koncentrace chelátoru přepočtené na ekvimolární dávku byly u o-108 oproti SIH více jak čtyřnásobně vyšší, zatímco distribuční objem o-108 byl stejným poměrem nižší. U obou chelátorů byl zjištěn relativně krátký biologický poločas eliminace. Detailnější studium farmakokinetiky stejně tak jako příčiny krátkého

biologického poločasu, jakož i možnost jejich cíleného ovlivnění vyžadují ještě citlivější analytickou metodu a další podrobné studium.

V poslední části této práce bylo zjištěno, že jak o-108 tak SIH kompletně zabraňují daunorubicinem navozenému předčasnému úhynu pokusných zvířat a zabránit rozvoji systolické srdeční dysfunkce. Tyto látky též významně snížily intenzitu a progresi morfologických změn navozených daunorubicinem, jakož i vzestup koncentrací troponinu T. Při 2,5 násobném zvýšení dávky o-108 se vyskytla zatím blíže neurčená toxicita nesouvisející s poškozením myokardu. Překvapivě ale v této skupině u přežívajících zvířat nebyly zaznamenány žádné známky kardioprotekce. Obdobně také v nejvyšší dávce chelátoru SIH, který byl narozdíl od o-108 podáván i.v., nebyly zjištěny žádné kardioprotektivní účinky. Oba chelátory tedy bez evidentního vztahu k chemické struktuře a způsobu podání byly schopny navodit signifikantní kardioprotekci proti antracyklinové kardiotoxicitě, nicméně jejich neobvyklá dávková závislost, stejně jako mechanismy za ni zodpovědné, vyžadují další studium.