

**Univerzita Karlova**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmakológie a toxikológie**

**Študentka:** Júlia Minarovičová

**Školiteľ:** prof. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

**Názov diplomovej práce:** Porovnanie agregácie doštičiek u zdravých dobrovoľníkov

Krvné doštičky majú nezastupiteľnú úlohu v procese agregácie. Na druhej strane, je ale ich zvýšená aktivita spojená s rozvojom kardiovaskulárnych ochorení. Tento dej možno ovplyvniť klinicky používanými látkami zo skupiny protidoštičkových liečiv, ktoré sa odlišujú svojou účinnosťou v rámci populácie. Počas tejto práce bola agregácia krvných doštičiek testovaná s využitím impedačnej agregometrie, ktorej princípom je zmena elektrickej impedancie medzi elektródami spôsobená adhéziou aktivovaných krvných doštičiek. Najskôr bola plná krv inkubovaná s klinicky používanými protidoštičkovými liečivami (tikagrelor, vorapaxar a kyselina acetylsalicylová) a flavonoidným metabolitom, 4-metylkatecholom. Následne bol pridaný zodpovedajúci induktor agregácie krvných doštičiek (ADP, trombinový receptor aktivujúci peptid 6 /TRAP/, kolagén, kyselina arachidonová, ristocetin, U-46619 a doštičky aktivujúci faktor /PAF/) a proces bol monitorovaný po dobu 6 minút. Najpotentnejší inhibítor agregácie indukovanej kyselinou arachidonovou bola kyselina acetylsalicylová v koncentráciách 70  $\mu\text{M}$ , v prípade kolagénom indukovanej agregácie to bol 4-metylkatechol v rovnakej koncentráciách. Tikagrelor sa preukázal ako potentný a konzistentný inhibítor ADP-indukovanej agregácie u všetkých darcov. U vorapaxaru, antagonistu na trombinových receptoroch, bol jeho účinok výrazne závislý na veku a dávke. Ženy vykazovali vyššiu odpoveď na niektoré induktory agregácie (ADP a TRAP), avšak v prípade agregácie vyvolanej kolagénom a kyselinou arachidonovou neboli medzi pohlaviami pozorované žiadne významné rozdiely. U žien bola taktiež preukázaná nižšia odpoveď na podanie niektorých liečiv, ako je kyselina acetylsalicylová a vorapaxar. U oboch pohlaví bola taktiež preukázaná znižujúca sa odpoveď doštičiek na agregáciu vyvolanú kyselinou arachidonovou a TRAP s narastajúcim vekom darcov. U žien s vekom klesala odpoveď aj na agregáciu vyvolanú ďalšími induktormi (ADP, U-46619 a PAF). Výsledky tejto práce, aj napriek relatívne malej skupine zdravých jedincov, poukazujú na významné rozdiely v odpovedi trombocytov na podané liečivá a potrebu individualizácie terapie.