

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE



Účinky kumarinů na kardiovaskulární systém
(The effects of coumarins on the cardiovascular system)

Diplomová práce

Vypracovala: Alena Růžičková

Školitel: PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Akademický rok: 2010/2011

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové 15.5.2011

Alena Růžičková

Děkuji PharmDr. Přemyslu Mladěnkovi, Ph.D., školiteli mé diplomové práce, za odborné vedení práce, všestrannou pomoc, mnoho cenných podnětů a rad. Poděkování patří také mé rodině a přátelům za jejich podporu a porozumění.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Alena Růžičková

Školitel: PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Název diplomové práce: Účinky kumarinů na kardiovaskulární systém

Kumariny tvoří velmi rozsáhlou třídu přírodních polyfenolických látek, které jsou tvořeny benzenovým a α -pyronovým kruhem. Základní sloučeninou je kumarin, nazývaný také jako 1,2-benzopyron. Kardiovaskulární onemocnění jsou stále hlavní příčinou morbidity a mortality ve světě, a proto výzkum látek, které tyto onemocnění mohou příznivě ovlivnit, je velmi přínosný. Ukazuje se, že právě kumariny se jeví být nadějnými léčivy při některých kardiovaskulárních onemocněních. Kromě známého antikoagulačního účinku warfarinu a jeho příbuzných látek, mají některé kumariny antiagregační, antioxidantní, antihypertenzivní, antiedematózní, hypolipidemické a antiarytmické účinky.

Antiagregační účinek kumarinů je zprostředkován inhibicí cAMP fosfodiesterázy, snížením hladiny intracelulárního Ca^{2+} a/nebo také inhibicí tvorby tromboxanu. Antihypertenzní účinky jsou spojeny částečně s antioxidantními účinky, ale také inhibice cGMP fosfodiesterázy, blokáda kalciových kanálů a zvýšená produkce prostaglandinů mají pravděpodobně nezanedbatelný vliv. Antioxidantní účinky mohou být kromě přímého zhášecího účinku zprostředkovány i inhibicí COX-1 a 5-lipoxygenázy a chelatací železa. Hypolipidemické a antiarytmické účinky jsou také spojeny se schopností zhášet volné radikály nebo inhibovat jejich produkci. Mechanismus protiedémových účinků není znám.

Závěrem lze tedy uvést, že přes velký počet známých kumarinů se ukazuje, že většina jejich potenciálně pozitivních účinků je zprostředkována podobnými mechanismy, a to zejména inhibicí produkce reaktivních forem kyslíku, blokádou vápníkových kanálů a zvýšením cAMP nebo cGMP blokádou odpovídající fosfodiesterázy.

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology and Toxicology

Candidate: Alena Růžičková

Supervisor: Dr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Title of Thesis: The effects of coumarins on the cardiovascular system

Coumarins constitute a very large category of natural polyphenolic substances, which are composed of a benzene and a α -pyrone ring. Coumarin is the basic compound, called also 1,2-benzopyrone. Cardiovascular diseases are still the major cause of morbidity and mortality in the world. That is the reason why a research aimed at substances which could have positive effect on these diseases is very beneficial. It appears that coumarins seem to be promising medicaments for certain cardiovascular diseases. Besides the well-known anticoagulant effect of warfarin and its related substances have some coumarins antiplatelet, antioxidant, antihypertensive, antiedematogenic, hypolipidaemic and antiarrhythmic effects.

Antiplatelet effect of coumarin is mediated by inhibition of cAMP-phosphodiesterase, lowering of intracellular Ca^{2+} or by inhibition of thromboxane synthesis. Antihypertensive effects are partly linked with antioxidant activity, but also inhibition of cGMP phosphodiesterase, calcium channel blocking and increased production of prostaglandins have probably significant influence. Antioxidant effects may be, in addition to direct scavenging effect, mediated by the inhibition of COX-1 and 5-lipoxygenase and chelation of iron. Hypolipidaemic and antiarrhythmic effects are also linked to an ability to scavenge free radicals or inhibit their production. Mechanism of antiedematogenic effect is unknown.

Finally, it can be noted that despite the large number of known coumarin shows that the majority of their potentially beneficial effects are mediated by similar mechanisms, namely by the inhibition of production of reactive oxygen species, calcium channel blocking and by the increase of cAMP or cGMP due to inhibition of corresponding phosphodiesterase.

Seznam použitých zkratek:

ACEI	inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
ADP	adenosindifosfát
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
cGMP	cyklický guanosinmonofosfát
CMP	cévní mozková příhoda
COX-1	cyklooxygenáza typu 1
ČR	Česká republika
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DPPH	2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl
EC ₅₀	koncentrace látky, která vyvolá 50% pokles antioxidační aktivity
HDL	lipoprotein s vysokou hustotou; high density lipoprotein
HMG-CoA	β-hydroxy-β-methylglutaryl koenzym A
IC ₅₀	koncentrace látky, která vyvolá 50% inhibici daného děje
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IUPAC	Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii; International union of pure and applied chemistry
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDL	lipoprotein s nízkou hustotou; low density lipoprotein
PAF	faktor aktivující destičky; platelet activating factor
PDGF	růstový faktor z destiček; platelet-derived growth factor
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptors
ROS	reaktivní formy kyslíku
TAG	triacylglyceroly
TK	tlak krve

Obsah:

1. ÚVOD	9
2. KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ	10
2.1. EPIDEMIOLOGIE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ	10
2.2. DŮVODY PREVENCE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ	10
2.3. ATEROSKLERÓZA	11
2.3.1. Etiopatogeneze aterosklerózy	11
2.3.2. Klinické projevy aterosklerózy	12
2.3.3. Rizikové faktory aterosklerózy	12
2.4. ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE	13
2.4.1. Epidemiologie arteriální hypertenze	13
2.4.2. Etiopatogeneze arteriální hypertenze	13
2.4.3. Klasifikace arteriální hypertenze	14
2.4.4. Léčba hypertenze	14
2.5. DYSLIPIDÉMIE	16
2.5.1. Etiologie dyslipidemií	16
2.5.2. Klasifikace dyslipidemií	17
2.5.3. Klinické projevy dyslipidémie	17
2.5.4. Léčba dyslipidemií	18
2.6. ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ	20
2.6.1. Epidemiologie ischemické choroby srdeční	20
2.6.2. Etiopatogeneze ischemické choroby srdeční	20
2.6.3. Rizikové faktory ischemické choroby srdeční	21
2.6.4. Klasifikace ischemické choroby srdeční	21
3. KUMARINY	27
3.1. ROZDĚLENÍ KUMARINŮ	27
3.1.1. Jednoduché kumariny	28
3.1.2. Kondenzované kumariny	28
3.1.3. Dikumariny a dikumariny	29
3.1.4. Kumarinolignany	30
3.1.5. Isokumariny	30

4. ÚČINKY KUMARINŮ POTENCIÁLNĚ VYUŽITELNÉ VE FARMAKOTERAPII KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ	31
4.1. ANTIAGREGAČNÍ ÚČINKY	31
4.1.1. Substituované 4-(1-piperaziny)kumariny	31
4.1.2. Cloricromen	36
4.1.3. Osthol.....	37
4.2. ANTIKOAGULAČNÍ ÚČINKY	38
4.2.1. Deriváty 4-hydroxykumarinu	38
4.3. VAZODILATAČNÍ A ANTIHYPERTENZNÍ ÚČINKY	41
4.3.1. Osthol.....	41
4.3.2. Scoparon	41
4.3.3. Carbochromen.....	41
4.3.4. Khellin	42
4.3.5. Cloricromen	42
4.3.6. Kumariny jako blokátory kalciových kanálů.....	42
4.3.7. Deriváty carbochromenu a khellinu.....	44
4.3.8. Scopoletin	45
4.4. ANTIARYTMICKÉ ÚČINKY	45
4.4.1. 5,7- a 6,7-dihydroxy-4-methylkumariny	45
4.5. HYPOLIPIDEMICKÉ ÚČINKY	46
4.5.1. Scoparon	46
4.6. PROTIZÁNĚTLIVÉ ÚČINKY	46
4.6.1. Dihydroxykumariny.....	46
4.7. ANTIOXIDAČNÍ ÚČINKY	48
4.7.1. Monohydroxykumariny	48
4.7.2. Dihydroxykumariny.....	49
4.7.3. 1,4-dihydroxyanthron	58
4.7.4. Chelatace železa.....	59
4.8. PROTIEDÉMOVÉ ÚČINKY	60
5. ZÁVĚR.....	61
6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	63

1. ÚVOD

Kumariny jsou sloučeniny přírodního původu. Nacházejí se v rostlinách, houbách a bakteriích. Kumariny přírodního původu slouží jako základní sloučeniny pro další syntézu nových aktivnějších látek. Kumariny jsou látky extrémně variabilní ve struktuře. Různou substitucí na jejich základním skeletu, lze měnit jejich biologickou aktivitu. Tyto sloučeniny patří do stejné skupiny polyfenolických látek jako flavonoidy. Účinky kumarinů na lidský organismus nejsou zatím zcela známy a to i přes rozsáhlý *in vitro* a *in vivo* výzkum prováděný v současné době. Některé přírodní nebo syntetické deriváty už našly farmaceutické uplatnění, typickým příkladem je warfarin.

2. KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Kardiovaskulární onemocnění jsou v obecném slova smyslu vrozené nebo získané onemocnění koronárních, mozkových a periferních cév a srdečního svalu. Častým podkladem těchto chorob je ateroskleróza.

Kardiovaskulární onemocnění jsou skupinou onemocnění srdce a cév a zahrnují:

- ischemickou chorobu srdeční (ICHS),
- cévní mozkovou příhodu (CMP) jako cerebrovaskulární onemocnění,
- hypertenzi,
- srdeční selhávání,
- srdeční arytmie,
- ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK),
- tromboembolickou nemoc,
- vrozené a získané srdeční vady,
- kardiomyopatie. (Světová zdravotnická organizace; Světová kardiologická federace)

2.1. EPIDEMIOLOGIE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou hlavní příčinou úmrtí ve většině vyspělých států. Českou republiku (ČR) lze zařadit mezi státy s nejvyšší kardiovaskulární úmrtností. (Býma a kol., 2004) KVO byla v roce 2007 v ČR zodpovědná za 44,7% úmrtí mužů a 55,7% u žen. (Zdravotnická ročenka ČR, 2007)

2.2. DŮVODY PREVENCE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

KVO se podílejí velkou měrou na nemocnosti, pracovní neschopnosti a zvyšujících se výdajích na zdravotnictví. Nejčastější příčinou těchto onemocnění je ateroskleróza, která se vyvíjí pozvolna a ze začátku bezpříznakově. Symptomy se projevují až v pokročilejších stádiích onemocnění na srdci (ICHS), v mozku nebo dolních končetinách (ICHDK). Prevence těchto aterosklerotických onemocnění je velice důležitá, protože infarkt myokardu nebo CMP se objevují náhle a často jako první manifestace dosud asymptomatického onemocnění. (Býma a kol., 2004)

Předcházení onemocnění oběhového systému zůstává základní prioritou preventivní medicíny, neboť se podílejí velkou měrou na nemocnosti, pracovní neschopnosti a zvyšujících se výdajích na zdravotnictví. ICHS a CMP jsou nejčastějšími příčinami hospitalizací a úmrtí ve světě. (Vrablík a kol., 2009; Býma a kol., 2004)

2.3. ATEROSKLERÓZA

2.3.1. Etiopatogeneze aterosklerózy

Ateroskleróza je zánětlivé onemocnění, při kterém se ve stěně tepen ukládají krevní lipidy. To vyvolává zánětlivou reakci s účastí celé řady buněk, jak leukocytární řady (monocyty, respektive aktivované makrofágy, lymfocyty), tak endoteliální buňky a buňky hladkého svalstva cév. (Vlček a kol., 2010) Základní podmínkou vzniku aterosklerózy je dysfunkce endotelu. Jeho dysfunkce totiž vede k vazokonstrikci cév, zánětu a zvýšenému riziku trombózy, což na základě následných patofyziologických mechanismů vede k rozvoji aterogeneze. (Češka a kol., 2004)

Na začátku aterosklerotického procesu stojí LDL-částice, které pronikají do stěny tepen, kde jsou oxidovány. Akumulace oxidovaných LDL-částic vede totiž k poškození stěn tepen včetně endoteliální vrstvy. Na dysfunkční endotel se přichycují z krve monocyty, které přestupují do cévní stěny, mění se v makrofágy a pohlcují prostřednictvím svých scavengerových receptorů oxidované LDL-částice. Makrofágy, které jsou naplněny tukovými kapénkami, se nazývají pěnové buňky. Nahromadění pěnových buněk se stává podkladem prvních makroskopických projevů aterosklerózy, což jsou tukové proužky. (Vlček a kol., 2010)

Další fáze aterogeneze se účastní buňky hladkého svalstva cévní stěny, které proliferují, migrují do subendotelového prostoru a vytvářejí mezibuněčnou hmotu (kolagen, proteoglykany, elastin). Zároveň produkují i proteolytické enzymy, které tuto hmotu rozpouštějí a umožňují buňkám migraci. Nárůstem vaziva vznikají fibrózní pláty. Pěnové buňky postupně odumírají a akumulovaný tuk se postupně uvolňuje do mezibuněčného prostoru. Takové pláty se označují jako ateromové pláty – mají tukové jádro a různě silnou vazivovou čepičku. (Vlček a kol., 2010)

Podle charakteru vazivové čepičky se ateromové pláty člení na stabilní a nestabilní. Stabilní pláty mají silnou vazivovou čepičku, obsahují malé množství lipidů, nemají tendenci k ruptuře a jen zužují průsvit arterie. Zatímco nestabilní pláty mají

tenkou vazivovou čepičku, která je prostoupena makrofágy, obsahují velké množství tukových částic a jsou náchylné k prasknutí. Při ruptuře se odhalí v různém rozsahu subendotelová tkáň nebo ateromová hmota, která je vysoce trombogenní. Zachycují se na ní krevní destičky a tvoří krevní sraženiny. (Vlček a kol., 2010)

2.3.2. Klinické projevy aterosklerózy

Ateroskleróza se projevuje svými komplikacemi, mezi které zahrnujeme stenózu nebo uzávěr tepny s následnou ischemií tkáně. Klinickými manifestacemi aterosklerózy jsou všechny formy ICHS, ICHDK, CMP, stenóza renální arterie a další. (Vlček a kol., 2010)

2.3.3. Rizikové faktory aterosklerózy

Ke vzniku aterosklerózy přispívají určité stavy, které označujeme jako rizikové faktory aterosklerózy.

Mezi hlavní ovlivnitelné faktory aterosklerózy patří:

- a) kouření,
- b) hypertenze,
- c) dyslipidémie (zvýšený celkový cholesterol v plazmě, především LDL-cholesterol, zvýšené TAG, snížený HDL-cholesterol),
- d) diabetes mellitus,
- e) obezita (zejména abdominálního typu).

A mezi neovlivnitelné faktory patří:

- a) věk (u mužů > 45 let, u žen postmenopauzální věk),
- b) mužské pohlaví,
- c) genetická zátěž, obvykle vyjádřená pozitivní rodinnou anamnézou předčasné ICHS (u mužů ve věku < 55 let a u žen < 65 let) nebo jiné klinické manifestace aterosklerózy u příbuzných 1.stupně (rodiče, sourozenci, děti).

(Hradec a Býma, 2007)

2.4. ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení krevního tlaku nad 140/90 mm Hg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách u lékaře. (Karen a Widimský jr., 2008) Při hypertenzi dochází většinou k současnému zvýšení diastolického i systolického tlaku krve (TK). Tento stav označujeme jako systolicko-diastolickou hypertenzi.

Izolovaná systolická hypertenze se projevuje systolickým TK > 140 mm Hg a současně diastolický TK < 90 mm Hg. Tato hypertenze má vyšší prognostický význam ve smyslu kardiovaskulárních komplikací než samotné zvýšení diastolického tlaku. (Vlček a kol., 2010)

2.4.1. Epidemiologie arteriální hypertenze

Prevalence hypertenze v ČR u dospělé populace ve věku 25-64 let se pohybuje kolem 35 %, což představuje závažný zdravotní problém. Ve spojení s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou patří vysoký krevní tlak k nejzávažnějším rizikovým faktorům CMP, ICHS a ICHDK. Metaanalýzy populačních studií prokázaly jednoznačnou souvislost mezi cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou ve vztahu ke stupni hypertenze. (Karen a Widimský jr., 2008)

2.4.2. Etiopatogeneze arteriální hypertenze

Podle etiologie lze arteriální hypertenzi rozdělit na primární neboli esenciální hypertenzi a sekundární neboli symptomatickou hypertenzi.

Esenciální hypertenze představuje až 95 % všech případů hypertenze a přesto u ní není známá etiopatogenetická příčina. Na jejím vzniku se podílí kombinace genetických faktorů, zevních vlivů a poruchy vnitřních regulačních mechanismů. Během této nemoci dochází ke změně regulace krevního oběhu jako celku a narušení neuroendokrinní a metabolické rovnováhy organismu.

U sekundární hypertenze je zvýšený krevní tlak symptomem jiného primárního onemocnění. Mezi takové nejčastější patří renální a endokrinní onemocnění, koarktace aorty, hypertenze v těhotenství a podávání některých léků. (Vlček a kol., 2010)

2.4.3. Klasifikace arteriální hypertenze

Hypertenze může být rozdělena (Tab.1) podle výše krevního tlaku na mírnou, středně závažnou a těžkou. (Lincová a kol., 2007)

Tab. 1 Klasifikace hypertenze podle výše krevního tlaku

označení hypertenze		systolický TK (mm Hg)	diastolický TK (mm Hg)
mírná	stupeň 1	140-159	90-99
středně závažná	stupeň 2	160-179	100-109
těžká	stupeň 3	≥ 180	≥ 110

Dále lze hypertenzi dělit (Tab.2) podle závažnosti onemocnění a orgánových změn do 4 stadií. (Vlček a kol., 2010)

Tab. 2 Klasifikace arteriální hypertenze podle vývojových stadií

stadium	popis
I	bez orgánových změn
II	s orgánovými změnami, např. hypertrofie levé srdeční komory, proteinurií, ale bez poruch funkce orgánů
III	orgánové změny provázeny poruchou funkce orgánů, např. jednostranné srdeční selhání, renální insuficience
IV	maligní hypertenze, progresivní mnohočetné orgánové selhávání

2.4.4. Léčba hypertenze

Léčebné postupy u hypertenze lze rozdělit na farmakologickou a nefarmakologickou léčbu.

2.4.4.1. Nefarmakologická léčba hypertenze

Nefarmakologická léčba příznivě ovlivňuje rizikové faktory a je významnou součástí léčby. Představuje v prvním případě zanechání kouření, výhodné je snížení tělesné hmotnosti, pravidelná tělesná aktivita, snížení příjmu soli na 5-6g/den, snížen nadměrné konzumace alkoholu na projektivní hodnoty, tj. u mužů do 30 g/den a u žen do 20g/den, a také omezení léků podporujících retenci sodíku a vody - nesteroidní antiflogistika, sympatomimetika, kortikoidy a u citlivých žen kombinovaná p.o. antikoncepce. (Klener a kol., 2001)

2.4.4.2. Farmakologická léčba hypertenze

Farmakologickou léčbou se snažíme dosáhnout doporučených cílových hodnot. U mladších hypertoniků, pacientů s postižením ledvin a diabetikům se snažíme dosáhnout hodnoty 120-130/80-85 mm Hg. U starších pacientů jsou doporučené hodnoty systolického tlaku ≤ 140 mm Hg a diastolického pod 90 mm Hg. (Vlček a kol., 2010) Hlavní přínos z farmakologické léčby hypertenze vyplývá z vlastního snížení krevního tlaku. (Karen a Widimský jr., 2008)

V současné době se užívají pro léčbu hypertenze následující skupiny léčiv: β -blokátory, diuretika, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI), sartany (blokátory AT_1 -receptorů) a blokátory kalciového kanálu. (Vlček a kol., 2010) Pro tyto antihypertenziva existuje dostatek důkazů o snížení kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality.

α_1 -blokátory a centrálně působící sympatomimetika se používají zejména pro kombinační léčbu z důvodu nedostatku důkazů o příznivém ovlivnění kardiovaskulární mortality. (Karen a Widimský jr., 2008)

β -blokátory

Antihypertenzivní účinek je komplexní a mechanismus účinku není dosud objasněn do detailů. β -blokátory způsobují blokádu β -adrenergických receptorů sympatiku. Mají účinky negativně chronotropní, inotropní, dromotropní a batmotropní, snižují spotřebu kyslíku v myokardu, dále snižují periferní odpor a také snižují uvolňování reninu v ledvinách. (Lincová a kol., 2007) Podle jejich afinity a vazby na β_1 - a β_2 -receptory je dělíme na kardioselektivní a neselektivní. (Klener a kol., 2001)

Diuretika

Diuretika jsou látky, které svým specifickým působením v ledvinách zvyšují vylučování moči. V ledvinách zasahují na různých úsecích nefronu, kde ovlivňují odlišné transportní mechanismy a iontové kanály. (Lincová a kol., 2007) Antihypertenzivní účinek spočívá ve snížení celkového intravaskulárního objemu a obsahu sodíku v organismu. Následuje pokles periferní cévní rezistence na základě arteriol. (Vlček a kol., 2010)

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI)

Zabraňují tvorbě cirkulujícího i tkáňového angiotenzinu II, snižují degradaci a zvyšují obsah bradykininu. Bradykinin totiž stimuluje NO syntázu, čímž přispívá k vazodilatačnímu působení. Také snižují sekreci aldosteronu, který snižuje retenci sodíku a vody. Jejich dalším významným účinkem je zabránění remodelace srdce a cév, zlepšení funkce endotelu při endoteliální dysfunkci a dilatace vas efferens. (Lincová a kol., 2007)

Sartany

Snižují celkovou periferní rezistenci, zabraňují sekreci aldosteronu, ale nesnižují degradaci bradykininu. Jsou alternativou při nesnášenlivosti ACEI.

Blokátory kalciových kanálů

Specificky inhibují průnik Ca^{2+} iontů napěťově řízenými kalciovými kanály L-typu do buněk hladkých svalů cévní stěny, kontraktilních a vodivých buněk myokardu. Klesá koncentrace vápníku, čímž se sníží kontraktilita a dráždivost myokardu, dochází ke snížení tonu věnčitých tepen, dilataci arteriol v systémovém cévním řečišti a snížení periferní cévní rezistence. (Lincová a kol., 2007)

2.5. DYSLIPIDÉMIE

Dyslipidémie (dyslipoproteinémie nebo dříve hyperlipoproteinémie) zahrnuje skupinu metabolických onemocnění hromadného výskytu, která jsou charakterizována patologicky zvýšenou nebo sníženou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě. Vznikají důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu lipoproteinových částic, které zajišťují plazmatický transport tukových látek např.: cholesterolu, triacylglycerolu (TAG), fosfolipidů a mastných kyselin. (Klener a kol., 2001; Češka a kol., 2004)

2.5.1. Etiologie dyslipidemií

Na vzniku dyslipidemií se výrazně podílejí zejména špatné stravovací návyky, nedostatek tělesného pohybu, nadváha a nadměrná spotřeba alkoholu. (Češka a kol., 2004)

Z etiologického hlediska rozdělujeme dyslipidémie na primární a sekundární.

Primární dyslipidémie představují geneticky podmíněné onemocnění. Mezi tyto nemoci patří familiární hypercholesterolemie, familiární kombinovaná hyperlipidémie a jiné.

Sekundární dyslipidémie vznikají důsledkem nějakého jiného onemocnění. To zasahuje do metabolismu lipidů a vede ke zvýšení cholesterolu nebo TAG v séru. Mezi onemocnění, které doprovází dyslipidémie, lze zařadit diabetes mellitus, hypotyreózu, nefrotický syndrom, chronickou renální insuficienci, cholestázu a další. Samozřejmě sem také patří nevhodná dieta a obezita. (Klener a kol., 2001)

2.5.2. Klasifikace dyslipidemií

Nejvíce rozšířená klasifikace dyslipidemií je podle Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 1992. Tato možnost třídění dělí dyslipidémie do tří skupin:

- izolovaná hypercholesterolemie - zvýšení koncentrace celkového cholesterolu při normální koncentraci TAG,
- smíšená hyperlipidémie - současné zvýšení koncentrace celkového cholesterolu i TAG,
- izolovaná hypertriglyceridémie - zvýšení koncentrace TAG při normální koncentraci celkového cholesterolu.

(Češka a kol., 2004)

2.5.3. Klinické projevy dyslipidémie

Mezi hlavní klinické projevy dyslipidémie zahrnujeme klinické manifestace aterosklerózy v různých lokalizacích – především ICHS, CMP a ICHDK. (Češka a kol., 2004) Dyslipidémie s výraznou hypertriglyceridemií se může projevovat akutní pankreatitidou a nebo steatózou jater. (Lincová a kol., 2007)

Zvyšování koncentrace HDL-cholesterolu je neméně důležité. HDL-cholesterol zajišťuje tzv. reverzní transport cholesterolu z tkání do jater a má výrazný antiaterogenní efekt a dále jeho snížené hodnoty jsou spojeny se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. (Češka a kol., 2004)

Hodnoty plazmatických lipidů

Doporučení cílové hodnoty koncentrace lipidů v krvi:

celkový cholesterol	< 5,0 mmol/l	
LDL-cholesterol	< 3,0 mmol/l	
triacylglyceroly	< 2,0 mmol/l	
HDL-cholesterol	> 1,0 mmol/l	(Češka a kol., 2004)

2.5.4. Léčba dyslipidemií

V léčbě dyslipidemií jsou v současné době využívány tři hlavní postupy:

- dietní léčba,
 - režimová opatření (snížení tělesné hmotnosti, pohybová aktivita),
 - podávání léků, které snižující koncentraci tukových látek v krvi–hypolipidemik.
- (Češka a kol., 2004)

Klinické studie prokázaly velký význam léčby dyslipidémie v prevenci i léčbě KVO.
(Vlček a kol., 2010)

2.5.4.1. Nefarmakologická léčba

Dietní léčba a režimová opatření dyslipidémie jsou stejné jako u hypertenze. Patří mezi ně zanechání kouření, snížení tělesné hmotnosti, pravidelná tělesná aktivita, náhrada živočišných tuků za rostlinné, zvýšení množství omega-3-nenasycených mastných kyselin, zvýšení podílu ovoce a zeleniny, vlákniny, dále snížení nadměrné spotřeby alkoholu a příjmu soli.

2.5.4.2. Farmakologická léčba

V současné době se k léčbě dyslipidemií používají statiny, fibráty, sekvestranty žlučových kyselin, ezetimib a kombinovaný preparát s niacinem a laropirantem.

Podle působení na lipidy se léky dělí na:

- o látky působící především na cholesterol:
 - statiny,
 - inhibitory vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě,
 - sekvestranty žlučových kyselin,

- látky působící především na TAG:
 - fibráty,

- látky působící jak na cholesterol tak na TAG:
 - kyselina nikotinová (niacin). (Češka a kol., 2004)

Statiny

Mechanismem účinku je kompetitivní inhibice enzymu HMG-CoA reductázy (β -hydroxy- β -methylglutaryl-koenzym A-reduktázy), což je klíčový enzym v biosyntéze cholesterolu. Kompenzativně dochází ke zvýšení syntézy LDL-receptorů a rychlejšímu odstraňování LDL-cholesterolu z cirkulace. (Lincová a kol., 2007)

Fibráty

Mechanismem účinku je působení na jaderné PPAR α -receptory (peroxisome proliferator-activated receptors), které aktivují lipolýzu, aktivují lipoproteinovou lipázu, v játrech zvyšují syntézu apoproteinu AI a AII a snižují syntézu apoproteinu CIII. Výsledkem je snížení koncentrace TAG díky inhibici produkce VLDL částic játry a jejich zvýšenému vychytávání a následném katabolismu v játrech. (Lincová a kol., 2007)

Ezetimib

Tato látka selektivně blokuje transportní protein, nazývaný Niemann-Pickův. Ten se nachází v membráně enterocytů a je zodpovědný za absorpci cholesterolu ve střevě. (Fendrich a kol., 2007)

Sekvestranty žlučových kyselin

Mechanismem účinku je vyvázání žlučových kyselin ve střevě, které vznikají v játrech z cholesterolu, a tím tak brání jejich zpětnému vstřebání. S tím souvisí zvýšení tvorby žlučových kyselin v játrech z cholesterolu a dále zvýšená utilizace jaterního cholesterolu. Zvýšení množství LDL-receptorů, které více vychytávají LDL-částice, způsobuje pokles koncentrace LDL-cholesterolu.

Niacin (kyselina nikotinová)

Snižuje syntézu TAG, což má za následek sníženou sekreci VLDL. Protože LDL je odvozen od VLDL-cholesterolu, tak snížená hladina VLDL má za následek snížení cirkulujících hladin LDL, a proto i cholesterolu. (Lincová a kol., 2007)

2.6. ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ

ICHS se označují souhrnně choroby provázené ischemií myokardu, které vznikají na základě patologického procesu v koronárních arteriích. Toto onemocnění vzniká na podkladě akutního nebo chronického zastavení přítoku krve vlivem změn na věnčitých tepnách. Důsledkem je pak ischemie až nekrotizace tkáně v případě nejzávažnější formy ICHS, akutního infarktu myokardu. K výslednému poškození srdečního svalu dochází z důvodu nepoměru mezi spotřebou kyslíku v myokardu a jeho dodávkou. V naprosté většině případů je toto onemocnění způsobeno aterosklerózou věnčitých tepen. (Hradec a Býma, 2007; Lincová a kol., 2007; Vlček a kol., 2010).

2.6.1. Epidemiologie ischemické choroby srdeční

ICHS patří mezi jedno z nejčastěji se vyskytujících onemocnění, které se vyskytuje v rozvinutých zemích včetně ČR a je nejčastější příčinou závažné morbidity i mortality dospělé populace. (Hradec a Býma, 2007)

2.6.2. Etiopatogeneze ischemické choroby srdeční

Vznik tohoto onemocnění podmiňují 3 základní faktory - aterosklerotický plát, trombus a spasmus. Velice často dochází ke kombinaci těchto uvedených faktorů (např.: aterosklerotický plát s nasedajícím trombem nebo spasmem). (Vlček a kol., 2010)

U akutních forem onemocnění, jako jsou nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu a náhlá smrt, se uplatňuje destabilizace ateromu a trombotický uzávěr tepny. Pro destabilizaci plátu jsou rozhodující zejména charakter ateromového plátu a jeho obsah lipidů, makrofágů a T-lymfocytů, ale také proteolytická aktivita makrofágů v ateromu, která je ovlivněná zánětem v cévní stěně a aktivitou NO syntázy. Trombotická okluze je závislá na faktorech primární hemostázy, na poměru prokoagulačních a antikoagulačních faktorů a na procesech fibrinolýzy.

U chronických forem onemocnění, jako je např. angina pectoris (AP), se uplatňují organická stenóza na podkladě aterosklerózy a spasmus. (Lincová a kol., 2007)

2.6.3. Rizikové faktory ischemické choroby srdeční

Existují určité faktory, které pravděpodobnost vzniku ICHS a rychlost jejího rozvoje mnohonásobně zvyšují. Označují se jako rizikové faktory. Ve větší části jsou shodné s rizikovými faktory aterosklerózy.

Rizikové faktory ischemické choroby srdeční se dále rozdělují na ovlivnitelné a neovlivnitelné.

Neovlivnitelné faktory ICHS jsou

- věk (muži starší 45 let, ženy starší 55 let),
- pohlaví (muži, postmenopauzální ženy),
- rodinná anamnéza (výskyt ICHS u příbuzných prvního stupně, u mužů do 55 let a u žen do 65 let).

K ovlivnitelným faktorům patří:

- kouření,
- arteriální hypertenze,
- dyslipidémie,
- diabetes mellitus,
- obezita centrálního typu,
- dále tělesná inaktivita, emoční stres, nadměrný příjem alkoholu.

(Vlček a kol., 2010; Hradec a Býma, 2007)

2.6.4. Klasifikace ischemické choroby srdeční

Ischemická choroba srdeční se projevuje širokým spektrem klinických příznaků od zcela asymptomatického onemocnění až po náhlou srdeční smrt. Jednotlivé klinické formy se mohou mezi sebou vzájemně kombinovat. Dělí se na akutní a chronické.

Akutní formy ICHS představují bezprostřední ohrožení života, proto musí být nemocný neprodleně hospitalizován na koronární jednotce nebo jednotce intenzivní péče. (Hradec a Býma, 2007)

Klinické formy ICHS:

- akutní formy - nestabilní angina pectoris,
- akutní infarkt myokardu,
- náhlá koronární smrt,

- chronické formy - stabilní angina pectoris,
- asymptomatická ICHS,
- stav po infarktu myokardu,
- dysrytmická forma ICHS,
- chronické srdeční selhání. (Hradec a Býma, 2007)

2.6.4.1. Angina pectoris

Angina pectoris je jedna z nejčastějších manifestací chronické formy ICHS. AP je charakterizovaná bolestmi na hrudi, které se objevují při fyzické námaze, emočním stresu nebo působením chladu. Tyto bolesti jsou označovány jako stenokardie a jsou způsobeny přechodnou ischemií myokardu. Dochází zde k nepoměru mezi dodávkou a spotřebou kyslíku, obvykle při omezení průtoku některé z koronárních tepen aterosklerotickým plátem, který zužuje vnitřní průsvit tepny o více než 70 %.

Variantní AP je způsobena spasmem věnčité tepny při zvýšením vazomotorického tonu nebo při zvýšené reaktivitě cévní stěny na vazokonstrikční podněty.

Němá ischemie myokardu není provázána bolestí. (Hradec a Býma, 2007)

2.6.4.1.1. Klinický obraz anginy pectoris

Hlavním příznakem AP je bolest na hrudi. Nejčastěji se manifestuje jako bolest svíravého nebo pálivého charakteru, která je plošně lokalizovaná za hrudní kostí. Bolest často vystřeluje do krku, dolní čelisti, levého ramene nebo levé paže a není přesně lokalizovatelná. Také může vystřelovat do méně typických míst, např.: do nadbřišku, pravého ramene nebo pravé paže, do zad mezi lopatky. Někdy může bolest chybět, ale místo ní je přítomen pocit tlaku nebo pocit nedostatku dechu.

Vyvolávacím momentem je nejčastěji fyzická nebo psychická zátěž, emoční stres, chlad a vzácně se objevuje po jídle. Doba trvání těchto projevů je obvykle několik málo minut. Po přerušení námahy nebo po aplikaci nitroglycerinu velmi rychle vymizí, nejdéle však do 5 minut. (Vlček a kol., 2010; Hradec a Býma, 2007)

2.6.4.1.2. Farmakologická léčba u anginy pectoris

Antiagregancia

Antiagregační léčba zlepšuje prognózu nemocných s projevem ICHS. Mezi nejčastěji používané látky patří kyselina acetylsalicylová. Clopidogrel a ticlopidin jsou užívány jako alternativní antiagregancia pro nemocné, kteří mají kontraindikace nebo intoleranci pro kyselinu acetylsalicylovou.

β-blokátory

Profylaktická léčba zahrnuje podání β-blokátorů, které zvyšují toleranci zátěže a snižují počet symptomatických i němých epizod ischemie myokardu. Snižují spotřebu kyslíku v myokardu díky negativně inotropnímu a negativně chronotropnímu působení. Zvyšují fibrilační práh při akutní ischemii myokardu a mají významný antiarytmický účinek. Mají příznivý vliv na prognózu nemocných s ICHS.

Nitráty

Pro léčbu anginózního záchvatu se používají krátkodobě působícími nitráty. Základním lékem anginózního záchvatu je nitroglycerin v různých aplikačních formách (sublinguální tablety nebo orální sprej). Pro akutní použití lze také využít isosorbit-2,5-dinitrát.

Nitráty snižují intenzitu i frekvenci záchvatů, ale neovlivňují ani morbiditu ani mortalitu. V koronárním řečišti způsobují vazodilataci epikardiálních částí. V systémovém řečišti vedou k venodilataci, snížení žilního návratu tj. poklesu preloadu, redistribuci krve a tím i metabolických nároků myokardu. Vazodilatace v arteriální části systémového řečiště bývá jen mírná a pokles krevního tlaku s reflexní tachykardií nebývá velký. (Hradec a Býma, 2007; Klener a kol., 2001)

Blokátory kalciového kanálu

Blokátory kalciového kanálu jsou antianginózní léky druhé volby u nemocných, kteří nemohou užívat β-blokátory pro jejich kontraindikace, intoleranci nebo pro nedostatečné účinky. Blokátory kalciového kanálu blokují vstup vápníkových iontů do buňky kanály L-typu, snižují jeho intracelulární koncentraci a tím vedou k relaxaci hladké svaloviny v cévní stěně. Dochází ke snížení kontraktility myokardu, snížení elektrické dráždivosti a vodivosti převodního systému. Jejich antianginózní účinek je

způsoben dilatací věnčitých tepen a dále systémovou arteriální dilatací. (Hradec a Býma, 2007; Vlček a kol., 2010)

2.6.4.2. Nestabilní angina pectoris

Nestabilní angina pectoris je definována jako nově vzniklá AP nebo jakékoliv zhoršení potíží již existující anginy. Zhoršením potíží stabilní anginy se rozumí

- zvýšení frekvence záchvatů,
- zvýšení intenzity záchvatů,
- snížení anginózního prahu,
- prodloužení záchvatů (protrahované stenokardie),
- změna charakteru bolesti,
- klidové stenokardie, které netrvají déle než 20 minut. (Hradec a Býma, 2007)

2.6.4.2.1. Etiopatogeneze nestabilní anginy pectoris

Nejčastěji je vyvolána rupturou aterosklerotického plátu s následným vznikem nasedajícího intrakoronárního trombu, který sice zvětší stupeň obstrukce věnčité tepny. Dochází ke zhoršení ischemie, ale ne k úplnému uzávěru koronární tepny. (Hradec a Býma, 2007; Fendrich a kol, 2002)

2.6.4.2.2. Farmakoterapie nestabilní anginy pectoris

Z důvodu, že nestabilní angina pectoris představuje ohrožení života, je důležité pacienta co nejdříve převést do nemocnice. Léčba v nemocnici zahrnuje antikoagulační léčbu nízkomolekulárními hepariny, antiagregační léčbu, β -blokátory, statiny a nitráty. (Vlček a kol., 2010)

2.6.4.3. Akutní infarkt myokardu

Akutní infarkt myokardu je charakterizován ložiskovou ischemickou nekrózou srdečního svalu, která vzniká náhlým uzávěrem věnčité tepny zásobující příslušnou oblast. (Hradec a Býma, 2007)

2.6.4.3.1. Etiopatogeneze infarktu myokardu

Nejčastější příčinou akutního uzávěru věnčité tepny je vznik intrakoronárního trombu, který se vytvoří na prasklém aterosklerotickém plátu. Ischemická nekróza

myokardu začíná již za 20-30 minut po uzavěru věnčité tepny od subendokardiálních vrstev, které jsou na nedostatek kyslíku nejcitlivější.

Jestliže nekróza postihne srdeční stěnu v celém rozsahu od endokardu k epikardu, pak vzniká transmurální infarkt. Pokud dojde k neúplnému uzavěru věnčité tepny, zůstane ischemická nekróza omezena jen na subendokardiální vrstvu myokardu a tím vznikne netransmurální infarkt. (Hradec a Býma, 2007; Klener a kol., 2001)

2.6.4.3.2. Klinický obraz infarktu myokardu

Hlavním příznakem akutního infarktu myokardu je bolest na hrudi, která je přítomna u více než 80 % nemocných. Je prakticky stejná jako bolest při záchvatu AP, tj. typicky za hrudní kostí, charakterem svíravá, palčivá nebo tlaková, která se šíří do levé strany hrudníku, vystřeluje do paží, typicky po loketní straně levé horní končetiny, do ramen, krku, dolní čelisti, do zad mezi lopatky nebo do epigastria. Bolest bývá intenzivnější než při záchvatu anginy, často krutá až šokující, trvá déle než 20 minut a nereaguje ani na opakované podání nitrátu. Často je doprovázena výrazným psychickým nábojem, úzkostí a strachem ze smrti (angor mortis), dušností jako projevem levostranného srdečního selhání, palpitacemi při arytmiích nebo vegetativními projevy jako je bledost, studený pot, nauzea a zvracení. U starších nemocných se mohou objevit poruchy chování, např. zmatenost, způsobené poklesem perfuze CNS a akcentací projevů mozkové aterosklerózy. Asi u 10 % nemocných může infarkt proběhnout zcela asymptomaticky jako tzv. němý infarkt. (Hradec a Býma, 2007; Klener a kol., 2001)

2.6.4.3.3. Léčba infarktu myokardu

K hlavnímu terapeutickému záměru patří obnovení krevního oběhu v ischemické části, minimalizace rozsahu myokardiální nekrózy, prevence a léčba komplikací.

Opatření v přednemocniční péči zahrnují vyloučení fyzické a psychické zátěže, ztlumení bolesti pomocí parenterálně podaných silných opioidů, zavedení prevence arytmií pomocí β -blokátorů při tachykardiích, stabilizování krevního oběhu. Důležité je také podat rychle působí nitrát a kyselinu acetylsalicylovou.

Intenzivní nemocniční péče po přijetí na koronární jednotku představuje angioplastiku a trombolytickou terapii. A poté se do popředí dostává sekundární prevence. (Hradec a Býma, 2007; Vlček a kol., 2010; Klener a kol., 2001)

2.6.4.4. Stav po infarktu myokardu

Mezi farmakologická i nefarmakologická opatření, která jsou nezákladnějším a nutným opatřením u každého nemocného po prodělaném infarktu myokardu, lze zahrnout modifikaci životního stylu a důslednou intervenci všech ovlivnitelných rizikových faktorů, včetně farmakoterapie hypertenze a dyslipidémie. Nejdůležitější je zanechání kouření. Abstinence od kouření je nejúčinnějším opatřením v sekundární prevenci: žádné jiné opatření, natož farmakoterapie, nedokáže snížit mortalitu o 50 %. (Hradec a Býma, 2007)

2.6.4.4.1. Léčba po infarktu myokardu

Léčba po infarktu myokardu zahrnuje antiagregační léčbu, β -blokátory, ACEI a statiny.

Antiagregancia

Základem léčby je kyselina acetylsalicylová. Ticlopidin a clopidogrel jsou podávány, pokud je kyselina acetylsalicylová kontraindikovaná nebo jako v rámci sekundární prevence po perkutánní koronární intervenci. (Hradec a Býma, 2007; Vlček a kol., 2010)

β -blokátory

β -blokátory bez vnitřní sympatomimetické aktivity mají preventivní účinek ve smyslu snížení mortality. Za optimální srdeční frekvenci se považuje 50-60 tepů/min.

ACEI

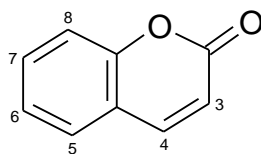
Inhibitory ACE zabraňují remodelaci levé komory nebo ji alespoň zmírňují. Zlepšují tak prognózu nemocných.

Statiny

Statiny stabilizují aterosklerotický plát a upravují endotelovou dysfunkci. (Hradec a Býma, 2007)

3. KUMARINY

Kumariny zahrnují velmi rozsáhlou třídu rostlinných fenolických látek tvořených benzenovým a α -pyronovým kruhem. (Obr.1)



Obr. 1 Kumarin

K dnešnímu datu bylo identifikováno nejméně 1300 sloučenin, hlavně jako sekundární metabolity v zelených rostlinách, ale i v houbách a bakteriích. (Murray a kol., 1982, Murray, 1989)

Kumarin je chemická látka, která byla poprvé izolována ze silovoně obecného *Dipteryx odorata Aube*, Fabaceae. (Borges a kol., 2005) Tato prototypová sloučenina je také známá jako 1,2-benzopyron, nebo podle IUPAC 2*H*-chromen-2-on a nebo méně běžně jako α -hydroxyskořicová kyselina-8-lakton.

Kumarin je příjemně vonící sloučenina, která má charakteristickou vůni po seně. Jiné jednoduché kumariny mají také charakteristickou vůni a z tohoto důvodu některé z nich našli využití v parfumerii. Substituce se může objevit v každém ze šesti dostupných míst a tak se nabízí celá řada možných obměn, včetně konjugace. To vysvětluje, proč se přirozeně vyskytuje tolik kumarinových derivátů. (Fylaktakidou a kol., 2004) Kumariny se v přírodě často nacházejí v konjugované formě se sacharidy. (Hoult a Paya, 1996)

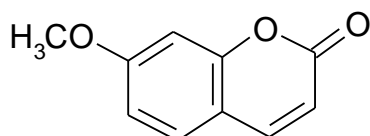
3.1. ROZDĚLENÍ KUMARINŮ

Kumariny lze rozdělit do následujících kategorií:

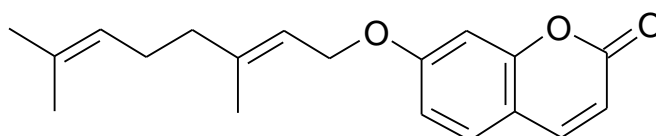
- a) jednoduché kumariny,
- b) kondenzované
 - furanokumariny,
 - pyranokumariny,
- c) dikumariny a trikumariny,
- d) kumarinolignany,
- e) isokumariny.

3.1.1. Jednoduché kumariny

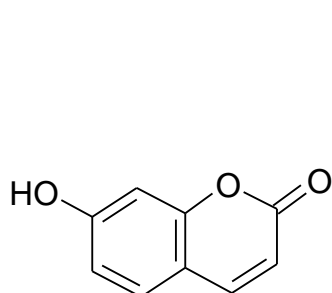
Jednoduché kumariny obsahují základní skelet kumarinu, který je různě substituován (Obr.2-6). Nacházejí se ve významném množství u určitých druhů rostlin jako jsou Umbelliferae (čeleď Okoličnaté), Rutaceae (čeleď Routovité) a Compositae (čeleď Hvězdnicovité), i když fyziologické role těchto látek v rostlinách nejsou zatím přesně prozkoumány. (Borges a kol., 2005)



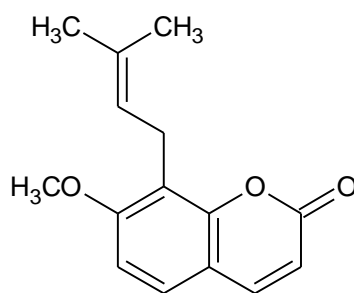
Obr. 2 Herniarin



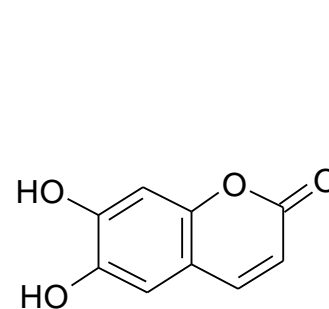
Obr. 3 Aurapten



Obr. 4 Umbeliferon



Obr. 5 Osthol

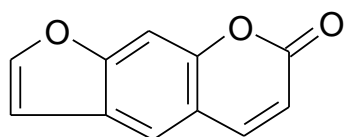


Obr. 6 Eskuletin

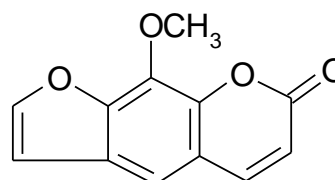
3.1.2. Kondenzované kumariny

3.1.2.1. Furanokumariny

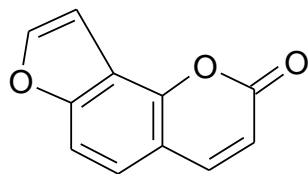
Furanokumariny jsou tvořeny tak, že na aromatické části molekuly je kondenzovaný furanový cyklus (Obr.7-10). Heterocyklický kyslík vychází z OH skupiny v poloze 7 základní molekuly.



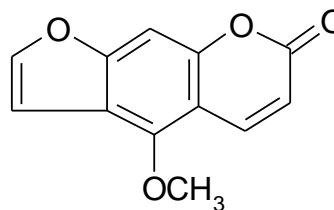
Obr. 7 Psoralen



Obr. 8 Xanthotoxin



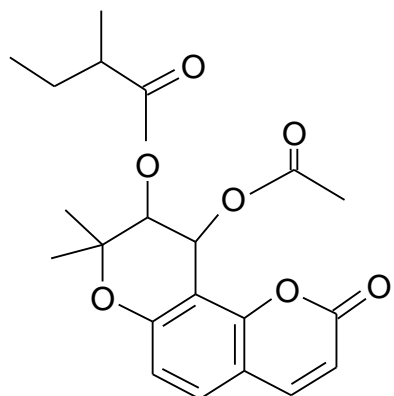
Obr. 9 Angelicin



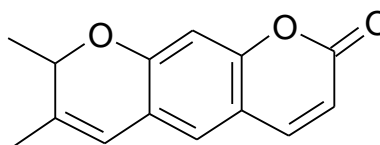
Obr. 10 Bergapten

3.1.2.2. Pyranokumariny

Pyranokumariny jsou vytvořeny tak, že na aromatické části molekuly je kondenzován pyranový cyklus (Obr.11-12). Heterocyklický kyslík vychází opět z OH skupiny v poloze 7 základní molekuly.



Obr. 11 Visnadin

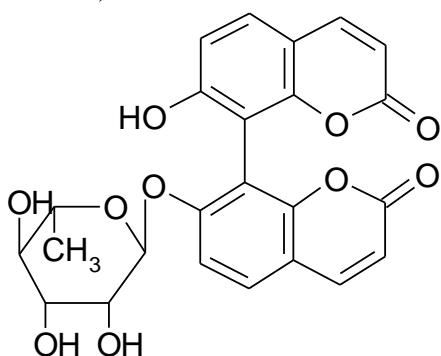


Obr. 12 Xanthyletin

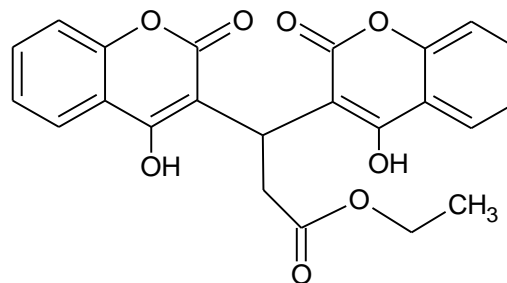
3.1.3. Dikumariny a dikumariny

3.1.3.1. Dikumariny

Dimerické kumarinové deriváty vznikají spojením 2 kumarinových jednotek (Obr.13-14).



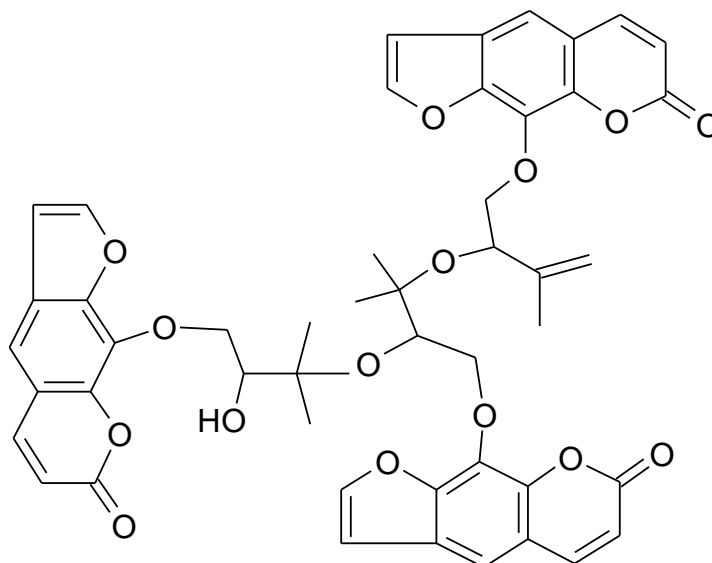
Obr. 13 Edgeworoside C



Obr. 14 Ethylbiskumacetát

3.1.3.2. Trikumariny

Vznikly spojením 3 kumarinových jednotek např. rapultririn A na Obr.15.



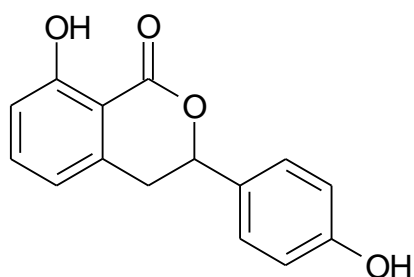
Obr. 15 Rapultririn A

3.1.4. Kumarinolignany

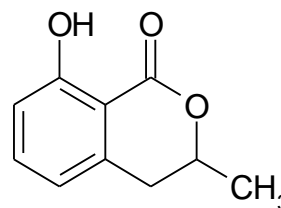
Jsou to hybridní lignany, kde jedna část molekuly je tvořena fenylpropanovou jednotkou a druhá část jinou přírodní látkou-kumarinem.

3.1.5. Isokumariny

Jedná se deriváty 3,4-benzo-2-pyronu nebo také jako sloučeniny 1*H*-isochromen-1-on podle IUPAC (Obr.16-17). (Hoult a Paya, 1996)



Obr. 16 Hydrangenol



Obr. 17 Mellein

4. ÚČINKY KUMARINŮ POTENCIÁLNĚ VYUŽITELNÉ VE FARMAKOTERAPII KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

4.1. ANTIAGREGAČNÍ ÚČINKY

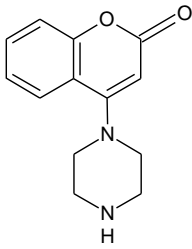
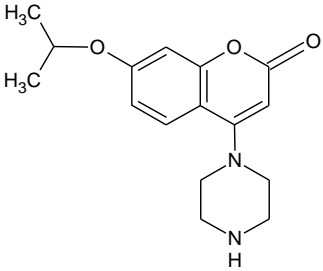
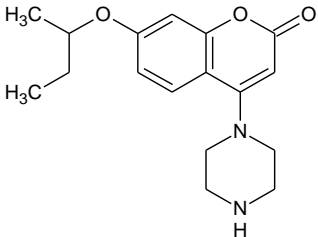
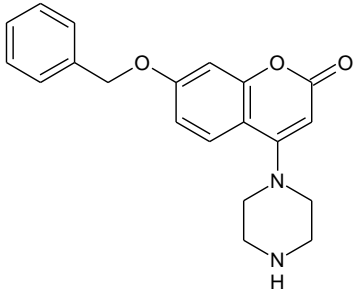
4.1.1. Substituované 4-(1-piperaziny)kumariny

Braccio a kol., 2004 popsali syntézu těchto kumarinových derivátů včetně jejich schopnosti inhibice agregace humánních destiček *in vitro*. Během tohoto testu použili k navození agregace destiček ADP, kolagen a calcimycin (Ca^{2+} ionofor A23187) a poté přidávali různé deriváty 4-(1-piperaziny)kumarinů a měřili míru inhibice agregace pomocí IC_{50} , tj. koncentrace inhibitoru, při které za daných podmínek dochází k 50% poklesu agregace.

Zjistili, že některé 7-alkoxyderiváty 4-(1-piperaziny)kumarinu jsou významně aktivnější než jejich odpovídající parentní sloučenina, 4-(1-piperaziny)kumarin, vůči všem zmíněným induktorům agregace destiček (Tab.3).

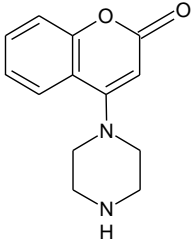
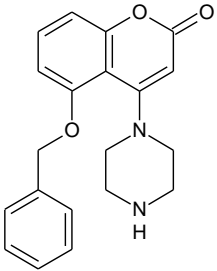
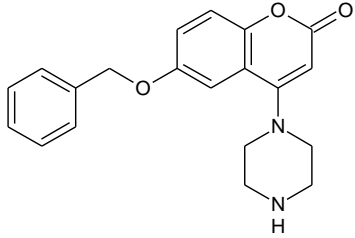
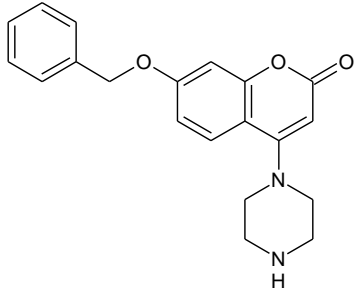
Nejllepší antiagregační schopnost v této skupině prokázal 7-isopropoxy-4-(1-piperaziny)kumarin.

Tab. 3 Srovnání antiagregační aktivity 7-alkoxyderivátů 4-(1-piperaziny)kumarinu

	IC ₅₀ (μM)		
	ADP	kolagen	calcimycin
 <p>4-(1-piperazinyl)kumarin</p>	49,0	36,0	250,0
 <p>7-isopropoxy-4-(1-piperazinyl)kumarin</p>	5,6	4,4	3,8
 <p>7-(sec)-butoxy-4-(1-piperazinyl)kumarin</p>	9,3	18,0	29,5
 <p>7-benzyloxy-4-(1-piperazinyl)kumarin</p>	16,3	24,2	78,8
kyselina acetylsalicylová	>1000	183,0	>1000

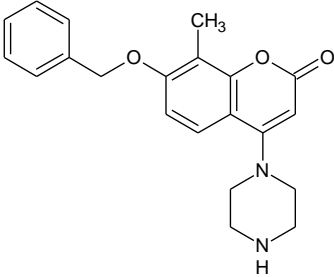
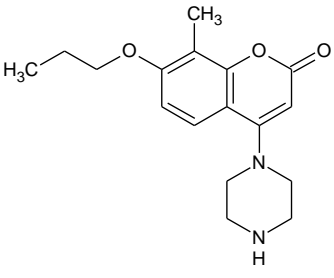
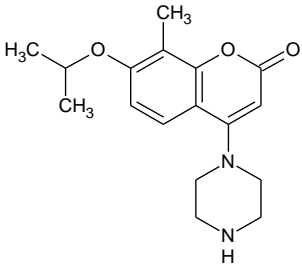
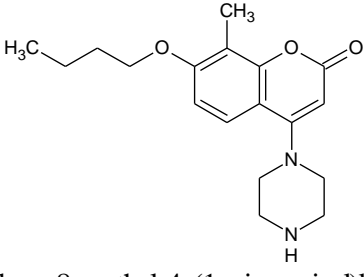
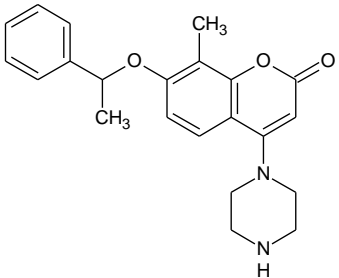
Při porovnávání dat protidestičkové aktivity u 5-, 6- a 7-benzyloxy derivátů 4-(1-piperazinyl)kumarinu (Tab.4) Braccio a kol., 2004 zjistili, že 7-alkoxyderivatizace je nejúčinnějším postupem substituce, který vede ke zvýšení aktivity 4-(1-piperazinyl)kumarinu. Naopak 5-alkoxysubstituce snižuje aktivitu.

Tab. 4 Srovnání antiagregační aktivity 5-, 6- a 7-benzyloxy derivátů 4-(1-piperaziny)kumarinu

	IC ₅₀ (μM)		
	ADP	kolagen	calcimycin
 <p>4-(1-piperaziny)kumarin</p>	49,0	36,0	250,0
 <p>5-benzyloxy-4-(1-piperaziny)kumarin</p>	187,0	144,0	429,0
 <p>6-benzyloxy-4-(1-piperaziny)kumarin</p>	23,6	34,2	116,0
 <p>7-benzyloxy-4-(1-piperaziny)kumarin</p>	16,3	24,2	78,8

Zavedení 8-methyl substituentu významně zvyšuje protidestičkovou aktivitu 7-alkoxy-4-(1-piperaziny)kumarinů *in vitro*. Samozřejmě je to závislé na typu alkoxy substituentu. Tyto sloučeniny (Tab.5) vykazují velmi vysokou protidestičkovou aktivitu, ale 7-benzyloxy-8-methyl-4-(1-piperaziny)kumarin ji má nejvyšší. Ostatní sloučeniny prokázaly také velice vysokou antiagregační aktivitu. (Braccio a kol., 2004)

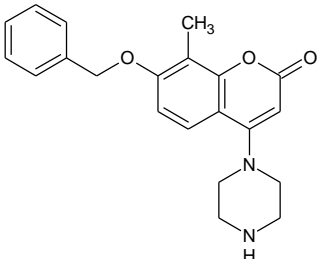
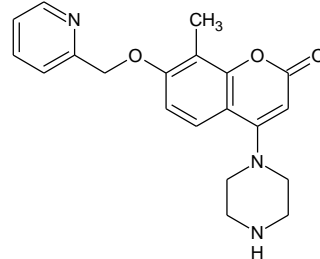
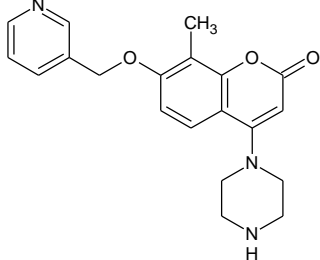
Tab. 5 Srovnání antiagregační aktivity 7-alkoxy-8-methyl-4-(1-piperaziny)kumarinů

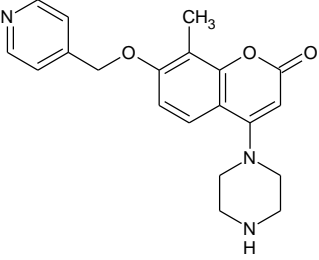
	IC ₅₀ (μM)		
	ADP	kolagen	calcimycin
 <p>7-benzyloxy-8-methyl-4-(1-piperazinyl)kumarin</p>	1,9	1,8	1,1
 <p>7-propyloxy-8-methyl-4-(1-piperazinyl)kumarin</p>	3,0	2,6	7,8
 <p>7-isopropoxy-8-methyl-4-(1-piperazinyl)kumarin</p>	2,4	3,2	4,4
 <p>7-butyloxy-8-methyl-4-(1-piperazinyl)kumarin</p>	2,8	1,9	5,0
 <p>7-(1-phenylethoxy)-8-methyl-4-(1-piperazinyl)kumarin</p>	2,2	3,2	11,6

Isosterická náhrada ve sloučenině 7-benzyloxy-8-methyl-4-(1-piperaziny)kumarinu ukázala velice slibné antiagregační účinky. Isostericky vyměnili funkční 7-benzyloxy skupinu za 3 různé isomerické 7-(pyridylmethoxy) substituenty. Díky této isosterické záměně vytvořili skupinu nových velmi aktivních protideštičkových agents (Tab.6).

Mezi ně patří také 8-methyl-4-(1-piperaziny)-7-(3-pyridylmethoxy)kumarin, který se díky částečnému elektronovému efektu 3-pyridylového substituentu, ukazuje být celkově neaktivnější *in vitro* protideštičkovým agens a výrazně aktivnějším než základní sloučenina 7-benzyloxy-8-methyl-4-(1-piperaziny)kumarin a také účinnější než výše zmíněné 7-alkoxyderiváty. (Braccio a kol., 2004)

Tab. 6 Srovnání antiagregační aktivity 8-methyl-4-(1-piperaziny)-7-(pyridylmethoxy)kumarinů

	IC ₅₀ (μM)		
	ADP	kolagen	calcimycin
 <p>7-benzyloxy-8-methyl-4-(1-piperaziny)kumarin</p>	1,9	1,8	1,1
 <p>8-methyl-4-(1-piperaziny)-7-(2-pyridylmethoxy)kumarin</p>	2,1	1,4	5,1
 <p>8-methyl-4-(1-piperaziny)-7-(3-pyridylmethoxy)kumarin</p>	1,0	0,5	1,4

	2,9	2,2	7,8
8-methyl-4-(1-piperazinyl)-7-(4-pyridylmethoxy)kumarin			

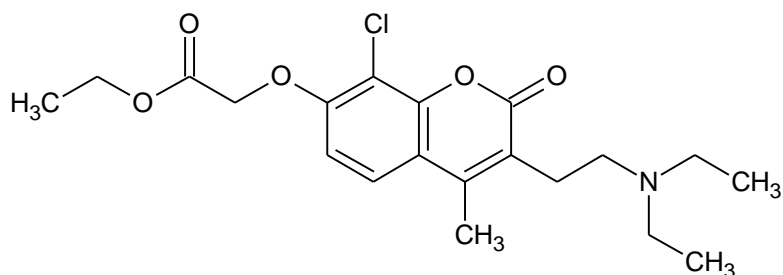
Nově syntetizovaný 8-methyl-4-(1-piperazinyl)-7-(3-pyridylmethoxy)kumarin se ukazuje být potenciálním inhibítozem lidské agregace destiček *in vitro* vůči všem použitým induktorům agregace destiček. Je zde možnost navrhnout vhodné heteroarylmethoxy skupiny jako nové užitečné substituenty. Jeho inhibice agregace lidských destiček je zprostředkována zvýšením intracelulární úrovně cAMP přes specifickou inhibici cAMP fosfodiesterázy. Také je dokázáno snížení hladiny intracelulárního kalcia a aktivace proteinkinázy C vyvolané trombinem. Tento kumarin také zvyšuje produkci oxidu dusnatého, dobře známé antiagregační sloučeniny, přímo stimulací destičkové enzymové syntázy oxidu dusnatého. Samozřejmě, že budou potřeba další biologické studie, které budou specificky vést k prozkoumání mechanismu účinku této nadějně látky. (Braccio a kol., 2004)

Další sterické záměny jako například deriváty 2-methyl-, 3-methyl-, 4-methoxy-, 4-chlor-7-benzyloxy-8-methyl-4-(1-piperazinyl)kumarinu, dále 7-fenylethyloxy-, 7-(1-naftylmethoxy)-, 7-(2-chinolylmethoxy)-8-methyl-4-(1-piperazinyl)kumarin již nebyly tak úspěšné.

Všechny výše uvedené sloučeniny měly nižší aktivitu než 7-benzyloxy-8-methyl-4-(1-piperazinyl)kumarin. Důležitost podpory cyklického systému sloučenin v této strukturní třídě s protideštičkovou aktivitou byla dokázána syntézou sloučeniny 6-methyl-4-(1-piperazinyl)-2H-pyran-2-on, která neprojevila antiagregační účinky. (Braccio a kol., 2004)

4.1.2. Cloricromen

U syntetického kumarinového derivátu cloricromenu (8-chloro-3-β-diethylaminoethyl-4-methyl-7-ethoxykarbonylmethoxykumarin) (Obr.18) se nachází antitrombotické i vazodilatační vlastnosti. (Hoult a Paya, 1996) O jeho vazodilatačních účincích bude pojednáno níže.

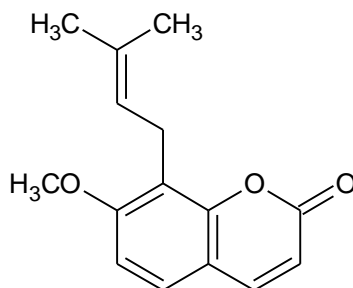


Obr. 18 Cloricromen

V řadě studií tato sloučenina ukazuje inhibici srážení destiček jak *in vitro* tak *in vivo* (Prosdocimi a kol., 1985; Prosdocimi a kol., 1986) a inhibici neutrofilní funkce *in vitro*. (Bertocchi a kol., 1989) Mechanismem účinku je snížení uvolnění arachidonátu z fosfolipidových membrán destiček a neutrofilů pravděpodobně inhibicí fosfolipázy A₂. (Porcellati a kol., 1990; Gresele a kol., 1993)

4.1.3. Osthol

Osthol (7-methoxy-8-(3-methylpent-2-enyl)kumarin) (Obr.19) je účinná složka izolovaná z *Angelica pubescens*, která se používá v čínské medicíně pro několik indikací, včetně trombózy. (Hoult a Paya, 1996)



Obr. 19 Osthol

Osthol inhibuje shlukování krevních destiček, mechanismem může být inhibice cAMP fosfodiesterázy. Na druhé straně ale ve studii, kterou provedl Thasrup a kol., 1985 bylo prokázáno, že inhibice agregace destiček a inhibice cAMP fosfodiesterázy spolu nekorelují.

Kumariny mohou interferovat se vstupem vápníku do krevních destiček a tak blokovat důležitý proces sekundární fáze agregace. Osthol také brání tvorbě tromboxanu. (Hoult a Paya, 1996) Tato sloučenina má také významné vazodilatační vlastnosti, o kterých bude pojednáno níže.

4.2. ANTIKOAGULAČNÍ ÚČINKY

4.2.1. Deriváty 4-hydroxykumarinu

Kumarinová antikoagulancia patří mezi deriváty 4-hydroxykumarinu. Jejich struktura je podobná vitamínu K a jsou kompetitivní antagonisty vitamínu K. Mezi nejvýznamnější sloučeniny patří warfarin, ethylbiskumacetát, dikumarol a fenprokumon. V současné době je u nás nejpoužívanějším preparátem warfarin. (Lincová a kol., 2007)

Mechanismem účinku 4-hydroxykumarinů je ireverzibilní blokáda vitamín K-epoxidreduktázy a chinonreduktázy. Vitamín K-epoxidreduktáza se účastní metabolismu vitamínu K, který je důležitý při karboxylaci glutamátových zbytků některých koagulačních faktorů (faktorů II, VII, IX, X) a antikoagulačních faktorů (protein C, protein S a protein Z). (Kessler, 2000; Vlček a kol., 2010)

Aktivní redukovaná (hydrochinonová) forma vitamínu K je jako kofaktor nezbytná pro karboxylaci zbytků kyseliny glutamové, která vzniká z přirozeně se vyskytující chinonové formy působením vitamín K-chinonreduktázy. Při karboxylační reakci se aktivní hydrochinonová forma mění na formu epoxidovou a ta je působením vitamín K-epoxidreduktázy redukována zpět na formu chinonovou.

Pokud dojde k nedostatku vitamínu K, vážne karboxylace zbytků kyseliny glutamové a faktory II, VII, IX, X, protein C a protein S jsou uvolňovány do oběhu se zhoršenou funkcí nebo žádnou, přičemž stupeň funkčního postižení odpovídá počtu nekarboxylovaných zbytků glutamátu. Tyto faktory označujeme akronymem PIVKA (protein induced by vitamin K absence) a již nemají fyziologickou funkci po vazbě na fosfolipidy.

Protože deriváty 4-hydroxykumarinu inhibují vitamín K-epoxidreduktázu a chinonreduktázu, nedochází k opětovné recyklaci aktivní hydrochinonové formy vitamínu K. Po jejím vyčerpání dojde k omezení tvorby účinných faktorů II, VII, IX, X, proteinu C a proteinu S. Také dochází k nahromadění neúčinných koagulačních faktorů. Nastává situace, která se podobá nedostatku toho vitamínu v organismu. (Kessler, 2000)

Z důvodu tohoto mechanismu účinku vykazují 4-hydroxykumariny antikoagulační účinek pouze *in vivo*. Také neovlivňují aktivitu již vytvořených faktorů, proto nástup účinku není okamžitý. Nejdříve musí dojít je katabolismu všech aktivních koagulačních

faktorů. Doba potřebná pro rozpad aktivních forem je různá u jednotlivých faktorů (Tab.7). (Fendrich a kol. 2002)

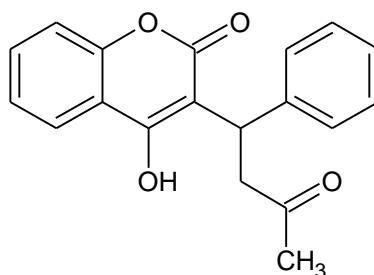
Tab. 7 Přehled biologických poločasů některých koagulačních faktorů

faktor	biologický poločas (hod)
II	72
VII	5
IX	24
X	30

Warfarin

Warfarin (Obr.20) je dnes považován za dominantní kumarinové antikoagulans. V registrovaných preparátech se používá jeho tržní forma jeho racemická sodná sůl. Antikoagulační účinek (S)-(-) enantiomeru je ale asi pětkrát vyšší než u (R)-(+)-enantiomeru. (Vlček a kol., 2010)

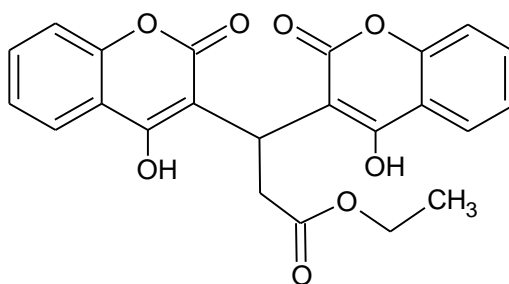
Warfarin je poměrně rychle absorbován z trávicího ústrojí. Jeho biologická dostupnost je až 100 %, přičemž potrava nemá na vstřebání vliv. Vazba na albumin je více než 99 %. Intenzivní vazba těchto látek na plazmatické bílkoviny má velice významný důsledek, a to takový, že při vytěsnění z vazby dochází ke krvácivým stavům. Biologický poločas má 36 hodin, ale jeho účinek přetrvává 5-7 dní. (Vlček a kol., 2010; Lincová a kol., 2007)



Obr. 20 Warfarin

Ethylbiskumacetát

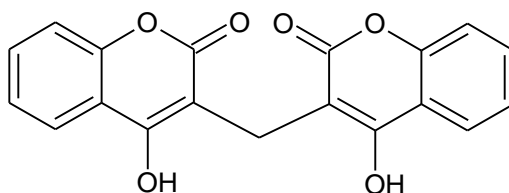
Tato látka (Obr.21) vykazuje velmi nestabilní farmakokinetiku. Dobře a rychle se vstřebává z trávicího traktu, jeho vstřebání je však závislé na jídle. Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 90 %. Z důvodu krátkého eliminačního poločasů, který představuje 2,5 hodiny, dochází u této sloučeniny k většímu kolísání plazmatických hladin v porovnání s warfarinem. Naopak nástup účinku je však rychlejší. Tato původně československá látka u nás již není registrovaná. (Kessler, 2000, Lincová a kol., 2007)



Obr. 21 Ethylbiskumacetát

Dikumarol

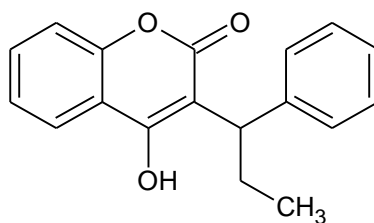
Dikumarol (Obr.22) vykazuje variabilní plazmatický poločas, který je závislý na dávce. Od toho se odvíjí i různá doba účinku, a to 2-10 dní.



Obr. 22 Dikumarol

Fenprokumon

Fenprokumon (Obr.23) má velmi dlouhý biologický poločas 6,5 dne. Z toho vyplývá i velice dlouhý farmakologický účinek, který přetrvává jeden až dva týdny. Tato látka má nejdelší trvání účinku ze všech výše uvedených 4-hydroxykumarinů. (Lincová a kol., 2007)



Obr. 23 Fenprokumon

4.3. VAZODILATAČNÍ A ANTIHYPERTENZNÍ ÚČINKY

4.3.1. Osthol

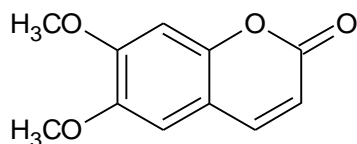
V experimentech na izolovaných krysích břišních aortách, které provedli Ko a kol., 1992 bylo zjištěno, že osthol (Obr.19) v koncentracích od 20 μ M do 200 μ M brání kontrakci cév způsobené podáním různých látek (noradrenalin, médium s vysokou koncentrací K⁺) a relaxuje hladké svaly před kontrakcí. Tyto efekty ostholu jsou způsobeny snížením vstupu vápníku v aortě a inhibicí cGMP fosfodiesterázy. Jeho hypotenzní účinek byl potvrzen v experimentech *in vivo*. (Hoult a Paya, 1996)

4.3.2. Scoparon

6,7-dimethoxykumarin scoparon (Obr.24) byl intenzivně zkoumán v řadě studií Huanga a jeho kolegů na Tajvanu. Scoparon byl izolován z čínské rostliny *Artemisia scoparia*. Scoparon měl významné relaxační účinky na kroužky izolované vypreparované krysí aorty, relaxace byla větší v intaktních endoteliálních preparátech. (Huang a kol., 1992; Fylaktakidou a kol., 2004)

Účinek scoparonu je zprostředkován částečně zhášením volných radikálů jako superoxidů a zvýšením množství cGMP. Na účinku se podílí i zvýšení produkce prostaglandinů. (Hoult a Paya, 1996; Kostova, 2006)

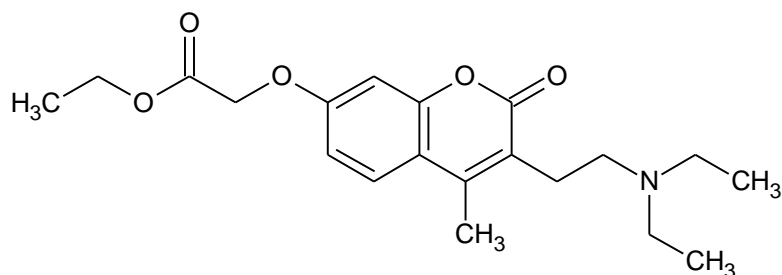
Scoparon má také významné hypolipidemické účinky, o kterých bude pojednáno níže.



Obr. 24 Scoparon

4.3.3. Carbochromen

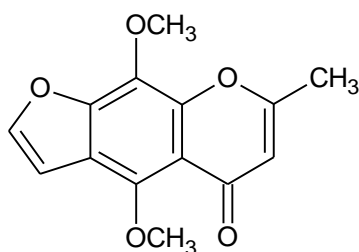
Carbochromen (Obr.25) je silný specifický vazodilatátor koronárních tepen, který je používán několik let při léčbě anginy pectoris. Přesto však není přesný mechanismus účinku znám. Carbochromenové koronární účinky mohou být zprostředkovány zvýšeným uvolňováním prostaglandinů. (Borges a kol., 2005)



Obr. 25 Carbochromen

4.3.4. Khellin

Khellin (Obr.26) je účinná látka získaná z *Ammi visnaga L.* se silnými vazodilatačními a spasmolytickými vlastnostmi. Tato sloučenina je také selektivním koronárním vazodilatátorem. Pravděpodobně snižuje dostupnost Ca^{2+} potřebného pro aktivaci hladkých svalů. (Campos-Toimil a kol., 2002)



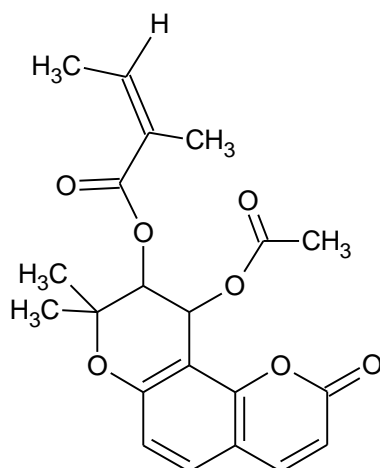
Obr. 26 Khellin

4.3.5. Cloricromen

Aporti a kol. 1978 zjistili, že cloricromen (Obr.18) způsobuje vazodilataci *in vivo*. Dilatuje koronární cévy mnohem silněji a mnohem delší dobu než carbochromen.

4.3.6. Kumariny jako blokátory kalciových kanálů

3'-angeloxy-4'-acetoxy-3',4'-dihydroseselin (Obr.27) je kumarin izolovaný z tradiční čínské rostliny *Peucedanum praeruptorum* Dunn. Extrakt z kořene této rostliny zvyšuje průtok krve koronárními tepnami u izolovaných králičích srdcí a snižuje krevní tlak u anestezovaných psů. Racemát této látky způsobuje blokaci kalciových kanálů.



Obr. 27 3'-angeloxy-4'-acetoxy-3',4'-dihydroseselin

Tento derivát dihydroseselinu významně zlepšil myokardiální dysfunkci v „omráčeném myokardu“ v dávce, která neovlivňuje ostatní hemodynamické parametry (látka nesnížila afterload, respektive střední arteriální tlak, ale ani preload, měřený jako tlak v levé komoře na konci diastoly). Kardioprotektivní mechanismus v „omráčeném myokardu“ souvisí se zlepšením distribuce toku krve v myokardu mezi ischemickou a neischemickou částí, dále se snížením myokardiální spotřeby kyslíku a inhibicí vtoku Ca^{2+} do ischemických myokardiálních buněk. (Chang a kol., 1994a) Omráčený myokard (tzv. "stunned myocardium") je akutní postischemické reverzibilní poškození funkce myokardu. Vzniká po protražované atace ischemie, která ještě nevedla k nekróze. Návrat funkce trvá mnoho hodin, výjimečně několik dnů. Lze jej pozorovat u nestabilní anginy pectoris, netransmurálního infarktu a v periinfarktové zóně i u transmurálního infarktu myokardu. (Widimský a kol., 2002)

Je známo, že cytosolické přetížení Ca^{2+} je zapojeno do vzniku myokardiální dysfunkce po reperfuzi. Zkoumaný kumarin zlepšil bloádou vápníkových kanálů zotavení z dysfunkce „omráčeného myokardu“ u nepoškozených zvířat. (Chang a kol., 1994a) Jeho případné použití v léčbě ICHS je podpořeno faktem, že nezvyšuje myokardiální spotřebu kyslíku, respektive nedošlo k vzestupu dvojproduktu (srdeční frekvence násobená systolickými tlaky).

V další pokračovací studii, kterou provedli Chang a kol., 1994b opět na zdravých psech, byl srovnáván zmíněný kumarin s diltiazemem. Podle této studie zkoumaný kumarin způsobuje zvýšení koronárního průtoku krve a snížení středního aortálního tlaku,

dále snížení parametru kontraktility levé komory ($+dp/dt_{\max}$), dvojproduktu a snížení systémové cévní rezistence.

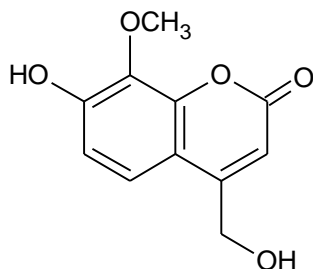
V předchozí studii se ale střední aortální tlak nezměnil. Ke změně došlo zřejmě kvůli zvýšení dávky. V dřívější studii použili dávku zkoumaného kumarinu $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ a v této pokračovací studii byla dávka již 3 mg.kg^{-1} .

Tyto kardiohemodynamické změny znamenají, že zkoumaný kumarin dilatuje koronární a periferní arterie, snižuje spotřebu kyslíku v myokardu a snižuje srdeční kontraktilitu. Tyto účinky má podobné též diltiazem, ale až na výjimku, kterou je změna v srdeční frekvenci. Zkoušená látka způsobuje tachykardii, zatímco diltiazem bradykardii. Je pravděpodobné, že zkoušený kumarin má kardiohemodynamické účinky založené na blokaci vápníkových kanálů a má menší inhibiční aktivitu na automacii v sinoatriálním uzlu a/nebo atrioventrikulární vedení na rozdíl od diltiazemu.

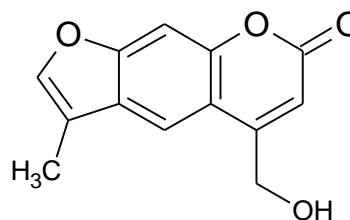
Závěrem lze říci, že účinky na střední arteriální tlak a dvojprodukt jsou ve srovnání s diltiazemem zhruba jen desetinné a ze všech sloučenin izolovaných z *Peucedanum praeruptorum* Dunn má zkoumaný kumarin největší schopnost antagonizovat vápníkové kanály. Touto druhou studií Chang a kol., 1994b potvrdili důležitou informaci, že již mají důkaz o blokaci vápníkových kanálů.

4.3.7. Deriváty carbochromenu a khellinu

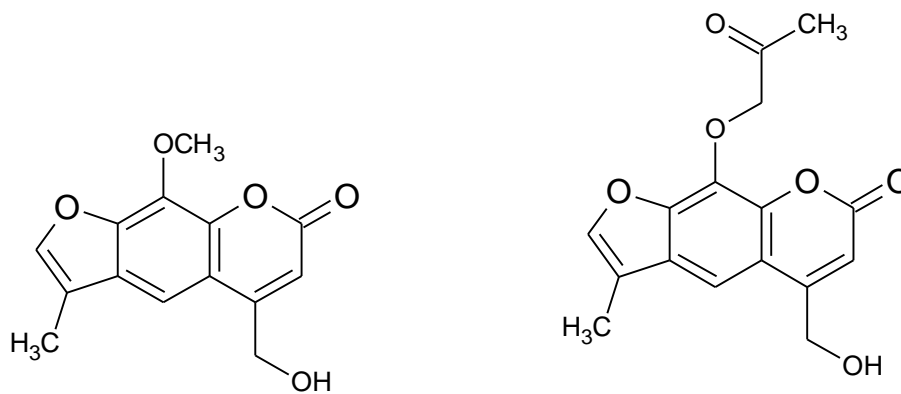
Odvozené struktury od carbochromenu (Obr.28) a khellinu (Obr.29-31) jsou charakterizovány jako agens s čistě vazodilatačním efektem na izolovanou krysí aortu, ačkoli jsou potřeba další studie, které by určily mechanismus této aktivity. Tyto sloučeniny vykazují farmakologický profil podobný khellinu, ale s vyšší účinností a slibnou budoucnost jako antihypertenzního nebo spasmolytického agens. (Campos-Toimil a kol., 2002)



Obr. 28 7-hydroxy-4-hydroxymethyl-8-methoxykumarin



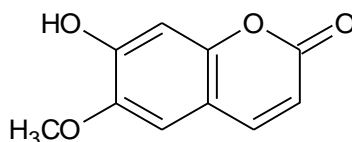
Obr. 29 4'-methyl-4-hydroxymethylpsoralen



Obr. 30 4'-methyl-4-hydroxymethyl-8-methoxypsoralen Obr. 31 4'-methyl-8-acetonyloxy-4-hydroxymethylpsoralen

4.3.8. Scopoletin

Kumarin scopoletin (Obr.32) projevil nescifický hypotenzní účinek *in vivo* a *in vitro*. Tento kumarin inhibuje kontrakce na izolované králičí ušní tepně vyvolané elektrickou stimulací a noradrenalinem, dále snižuje rozsah a frekvenci kontrakcí na izolované krysí portální žíle. Scopoletin způsobuje hypotenzi u laboratorních zvířat pravděpodobně pomocí relaxačního účinku na hladké svaly cév, ale buněčný mechanismus pro tento účinek nebyl zatím objeven. Dále scopoletin inhibuje spasmogenní účinky na izolovaných preparátech ilea a duodena. (Ojewole a Adesina, 1983)

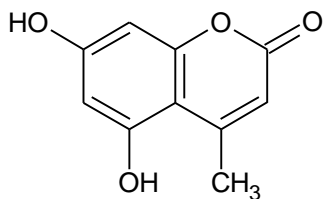


Obr. 32 Scopoletin

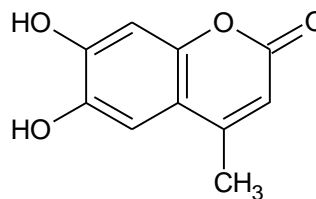
4.4. ANTIARYTMICKÉ ÚČINKY

4.4.1. 5,7- a 6,7-dihydroxy-4-methylkumariny

5,7-dihydroxy-4-methylkumarin (Obr.33) a 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin (Obr.34) snižují vznik a dobu trvání ventrikulární fibrilace u ischemicko-reperfuzního modelu podvazu koronární arterie. Tento model je nejčastěji používaným modelem akutního infarktu myokardu. Autoři předpokládají, že tyto arytmie, které mohou být podmíněny reaktivními formami kyslíku (ROS), byly sníženy antioxidačními účinky zmíněných kumarinů. (Yamada a kol., 1990)



Obr. 33 5,7-dihydroxy-4-methylkumarin



Obr. 34 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin

4.5. HYPOLIPIDEMICKÉ ÚČINKY

4.5.1. Scoparon

Hypolipidemické účinky scoparonu (Obr.24) byly prokázány na králících. Zvířata byla krmena potravou s 1 % obsahem cholesterolu. Toto krmení bylo ještě obohaceno o alloxan, který navodil rychlý diabetogenní stav. Scoparon snižuje celkový cholesterol i TAG a také zpomaluje charakteristické patomorfologické změny způsobené hyperlipidemií, jako je tloušťnutí intimy, akumulace tukových proužků a pěnových buněk. Dále scoparon částečně chrání před zmenšením endoteliální relaxace, která je indukovaná acetylcholinem. Acetylcholin totiž stimuluje tvorbu oxidu dusnatého. Všechny tyto účinky se projeví až po 6 týdnech od začátku léčby. Ukazuje se, že některé tyto efekty scoparonu mohou být spojeny s jeho schopností zhaset volné radikály. (Huang a kol., 1993)

4.6. PROTIZÁNĚTLIVÉ ÚČINKY

4.6.1. Dihydroxykumariny

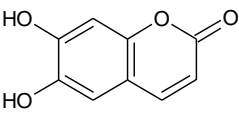
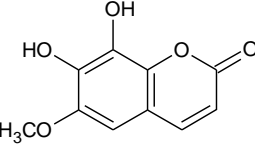
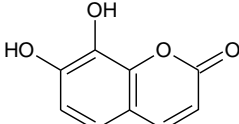
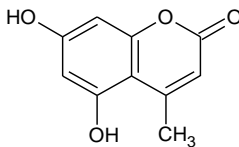
Hoult a kol., 1994 studoval účinky kumarinů na vytváření prozánětlivých eikosanoidů odvozených od cyklooxygenázové a 5-lipoxygenázové cesty arachidonátového metabolismu. Oba tyto enzymy katalyzují peroxidaci kyseliny arachidonové na jejich aktivním místě. Očekává se, že kumariny jako polyfenoly, mohou zhaset peroxylové radikály a interferovat s tímto procesem.

Při testech na krysích leukocytech bylo zjištěno, že několik kumarinů má potenciální schopnost inhibovat prozánětlivé enzymy s hodnotami IC_{50} v mikromolárním rozsahu. Tyto kumariny ukazují „cestu selektivity“, tzn., že selektivně inhibují cyklooxygenázu typu 1 (COX-1) nebo 5-lipoxygenázu (Tab.8).

Eskuletin a další související deriváty *ortho*-dihydroxykumarinů jako fraxetin a daphnetin byly účinnými inhibitory COX-1 a 5-lipoxygenázy. *Ortho*-dihydroxylované kumariny selektivně inhibují 5-lipoxygenázu, kdežto jen

5,7-dihydroxy-4-methylkumarin vykazuje vysokou účinnost proti COX-1. (Hoult a kol., 1994)

Tab. 8 Srovnání inhibiční aktivity dihydroxykumarinů na 5-lipoxygenázu a COX-1

	IC ₅₀ (μM)	
	inhibice 5-lipoxygenázy	inhibice COX-1
 eskuletin	8,3	> 100
 fraxetin	75,0	neaktivní
 daphnetin	20,0	21,0
 5,7-dihydroxy-4-methylkumarin	neaktivní	1,0

Vysoká účinnost *ortho*-dihydroxylovaných kumarinů proti 5-lipoxygenáze je přisuzována k jejich schopnosti chelatovat ionty železa.

Pro porovnání uvádím informace, které uvedl Lee a kol., 1981. Zjistili, že kumarin a 7-hydroxykumarin jsou slabými inhibitory syntézy prostaglandinů.

Nebyl prokázán vzájemný vztah mezi účinností inhibice 5-lipoxygenázy a lipidovou peroxidací nebo zhášením superoxidů. Eskuletin, fraxetin, daphnetin a 5,7-dihydroxy-4-methylkumarin se zdají být slibnými protizánětlivými látkami, ale je nutné jejich další testování. Využití mohou najít v onemocněních, ve kterých je zapojena tvorba eikosanoidů a produkce ROS. (Hoult a kol., 1994)

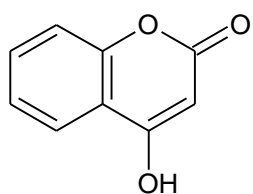
4.7. ANTIOXIDAČNÍ ÚČINKY

Řetězové reakce volných radikálů v těle jsou iniciovány především reaktivními formami, jako jsou molekuly, ionty a volné radikály, které mají atom kyslíku nebo dusíku s nepárovým elektronem. Volné radikály vyvolají poškození buněk tím, že změní biologickou aktivitu lipidů, proteinů, DNA a sacharidů. Také hrají důležitou roli při zvýšení incidence lidských onemocnění. Mnoho přírodních i umělých fenolických sloučenin je prototypem antioxidantů. Protektivní efekt kumarinů proti oxidativnímu poškození závisí na donorové aktivitě vodíku hydroxylové skupiny každé molekuly. (Kostova 2006; Hoult a Paya, 1996; Borges a kol., 2005)

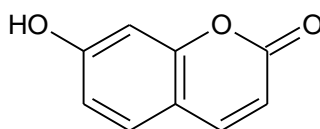
Hydroxycumariny ukázaly schopnost, že se umí chovat jako klasický antioxidant odvozený od fenolu nebo hydrochinonu. Hydroxyskupina na aromatickém kruhu může provádět jednoelektronovou redukci volných radikálů. Výsledný fenoxylový radikál nebo semichinon může být buď stabilizován v přítomnosti objemného substituentu nebo skupinou odebírající elektron na kruhovém systému nebo může být oxidován dále prostřednictvím po sobě jdoucí jednoelektronové redukce na druhou hydroxyskupinu, aby se vytvořil konečný produkt chinonového typu. (Fylaktakidou a kol., 2004; Kostova, 2006).

4.7.1. Monohydroxycumariny

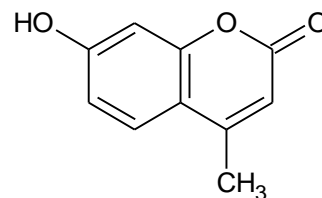
Výsledky ukázaly, že monohydroxycumariny, které jsou prezentovány některými přirozeně se vyskytujícími kumariny jako je 4-hydroxycumarin, umbelliferon, hymecromon (Obr.35-37), neprokázaly žádnou významnou antioxidační aktivitu. (Řeháková a kol., 2008)



Obr. 35 4-hydroxycumarin



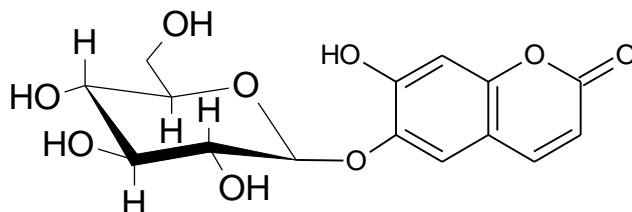
Obr. 36 Umbelliferon



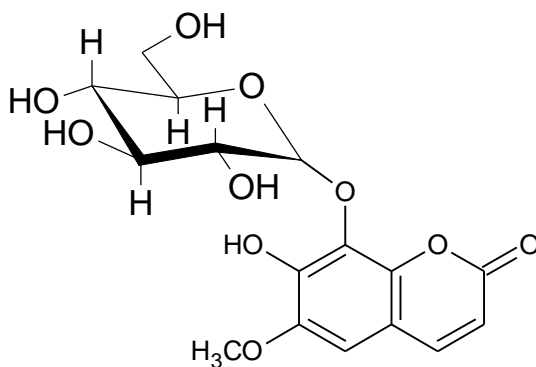
Obr. 37 Hymecromon

4.7.2. Dihydroxykumariny

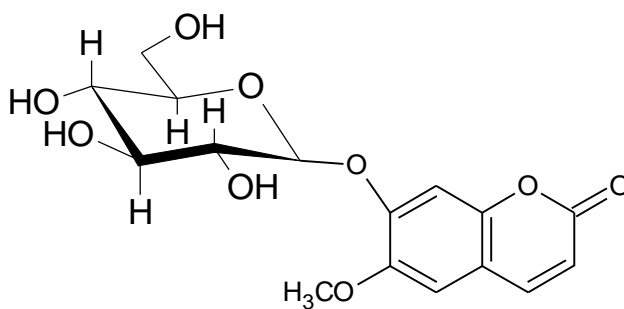
Methylace nebo glykosylace na *ortho*-hydroxyly je vysoce nevýhodná. Sloučeniny nejsou aktivní ani v inhibici lipidové peroxidace, ani ve zhašení superoxidových radikálů a kyseliny chlorné. Eskulin, fraxin a scopolin (Obr.38-40) jsou neaktivní ve většině testů. (Hoult a Paya, 1996; Řeháková a kol., 2008)



Obr. 38 Eskulin



Obr. 39 Fraxin



Obr. 40 Scopolin

4.7.2.1. Dihydroxy-4-methylkumariny

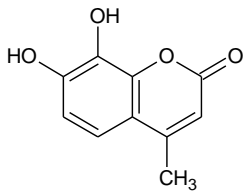
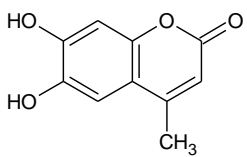
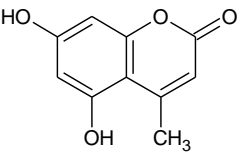
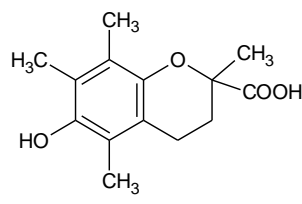
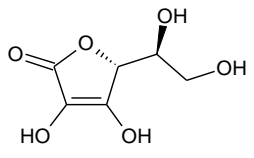
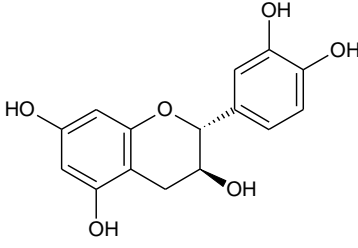
Jeden z problémů kumarinových sloučenin je tendence k tvorbě 3,4-kumarinových epoxidů při metabolické degradaci. Tyto meziprodukty jsou považovány za mutagenní a pravděpodobně mají také další toxické účinky. Aby se předešlo tomuto problému, byla syntetizována řada 4-methylkumarinů. V těchto látkách 3,4-kumarinová epoxidová formace již není možná, protože 4-methylkumariny již nejsou substráty pro jaterní monooxygenázy P-450. (Pedersen a kol., 2007)

Několik 4-methylkumarinů ukázalo slibné antioxidační účinky, jako je inhibice peroxidace lipidů a zhášení superoxidových aniontů. Dle Pedersen a kol., 2007 jejich výsledky naznačují možné nové strategie pro konstrukci nejedovatých kumarinových antioxidantů. Účinky jsou pozorovány na úrovni kumarinu v rozmezí 1-10 μM , což odpovídá koncentraci, která by byla relevantní pro terapeutické účely.

Tento účinek závisí na postavení obou hydroxylových skupin na benzenovém jádře, zejména pak na *ortho*-poloze. Scavengerová aktivita klesá v následujícím pořadí: 7,8-dihydroxy-4-methylkumarin > 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin > 5,7-dihydroxy-4-methylkumarin.

Při porovnání jejich antioxidační aktivity v DPPH testu (2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl) se známými antioxidanty se ukázalo, že nejúčinnější skupina se 7,8-dihydroxykonformací byla srovnatelně účinná s rozpustným derivátem vitamínu E troloxem a více účinná než vitamín C a flavonoid katechin (Tab.9). Naopak 6,7-dihydroxykumarin nebyl účinnější než zmíněné látky a u 5,7-dihydroxykumarinu nebyl pozorován měřitelný antioxidační účinek. (Řeháková a kol., 2008)

Tab. 9 Srovnání antioxidačních účinků dihydroxy-4-methylkumarinů

	EC ₅₀ (μM)
 <p>7,8-dihydroxy-4-methylkumarin</p>	24,9
 <p>6,7-dihydroxy-4-methylkumarin</p>	74,7
 <p>5,7-dihydroxy-4-methylkumarin</p>	≥750
 <p>trolox</p>	27,8
 <p>kyselina askorbová</p>	42,4
 <p>(+)-katechin</p>	49,2

Podobné výsledky uvedl již dříve Sharma a kol., 2005, kteří rovněž zjistili, že *ortho*-poloha je příznivější než *meta*-pozice u dihydroxy-4-methylkumarinů a pro jejich antioxidační stanovení je lepší 7,8- uspořádání než 6,7-substituce.

Pedersen a kol., 2007 sice také dokumentovali, že *ortho*-dihydroxysubstituované kumariny (7,8-dihydroxy-4-methylkumarin a 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin) byly účinnějšími zhášeci radikálů, než *meta*-dihydroxysubstituované (5,7-dihydroxy-4-methylkumarin). Ve svých *in vitro* experimentech ale paradoxně neobjevili žádné rozdíly mezi 7,8- a 6,7-substituovanými kumariny. Rozdíl může být způsoben v použití rozdílné koncentrace kumarinu ve zkoušených vzorcích. Pedersen a kol., 2007 použili koncentraci kumarinu 1-10 μM , kdežto Řeháková a kol., 2008 již použili koncentraci 750 μM .

Obrácená účinnost byla dokumentována na alkylperoxylových radikálech, kdy 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin (4-methyleskuletin) byl lepším scavengerem těchto radikálů než 7,8-dihydroxy-4-methylkumarin. (Paya a kol., 1992)

Výsledky výše uvedených studií jednoznačně potvrzují význam *ortho*-polohy hydroxylových skupin k dosažení maximální radikálové zhášecí aktivity. Vynikající scavengerovou aktivitu těchto sloučenin lze vysvětlit tím, že *ortho*-dihydroxy systém je schopen vytvořit stabilní rezonanční radikál, který je nutný pro jejich scavengerovou aktivitu. (Raj a kol., 1998a)

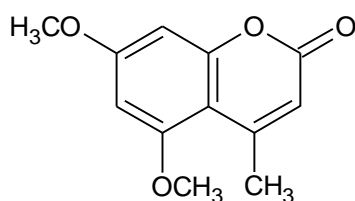
7,8-dihydroxy-4-methylkumarin (4-methyldaphnetin) je přírodní látka, u které bylo dříve zjištěno, že je vynikajícím antioxidantem a obzvláště účinnou sloučeninou proti lipidové peroxidaci, ačkoli v tomto smyslu se zdá být spojena s jeho vlastností chelatace kovů. (Raj a kol., 1998a; Raj a kol., 1998b; Liu a kol., 1999) Tato sloučenina také ukázala, že chrání proti poškození DNA vyvolané H_2O_2 . (Liu a Zheng, 2002) Je možné, že všechny účinky této sloučeniny jsou spojeny se schopností selektivně inhibovat prozánětlivou 5-lipoxygenázu. Stejně ale inhibuje zmíněný enzym i 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin. (Hoult a Paya, 1996)

Přestože 5,7-dihydroxy-4-methylkumarin nebyl ve většině studií příliš účinným scavengerem a jeho antioxidantní účinky byly slabší než jeho *ortho*-dihydroxyisomery, i tato látka je schopna inhibice lipidové peroxidace pravděpodobně v důsledku reakce s alkylperoxylovými radikály. Rovněž není prooxidantem. Tato sloučenina také prokázala vysokou účinnost v inhibici COX-1. (Hoult a Paya, 1996)

Pedersen a kol., 2007 provedli experimenty za účelem ověření, zda antioxidační účinky dihydroxy-4-methylkumarinů a jejich derivátů mohou být pozorovány přímo v buňkách.

6,7-dihydroxy-4-methylkumarin účinně snížil produkci ROS v L6 myoblastech i při velmi nízkých koncentracích, které prokazují, že tato sloučenina vstupuje do buněk a udržuje svou vysokou scavengerovou schopnost v intracelulárním prostředí. (Pedersen a kol., 2007)

Oproti tomu 5,7-dimethoxy-4-methylkumarin (Obr.41) neovlivnil intracelulární produkci ROS, jak se očekávalo. (Pedersen a kol. 2007)



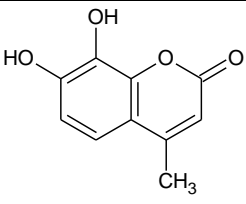
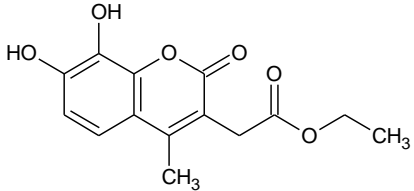
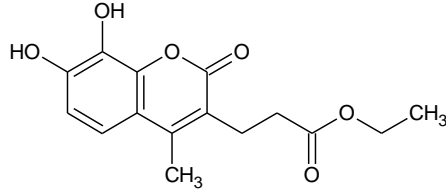
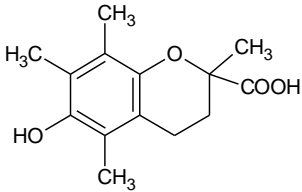
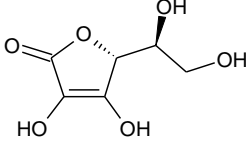
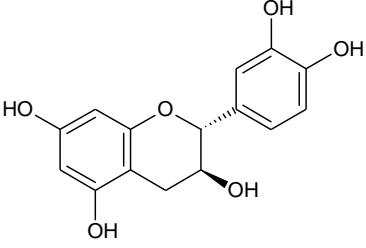
Obr. 41 5,7-dimethoxy-4-methylkumarin

Během tohoto pokusu neprokázal žádný z testovaných kumarinů žádné zjizitelné cytotoxické účinky v době experimentů (6,7-dihydroxy-4-methylkumarin, který dával největší pokles hladin ROS, měl procento živých buněk na konci experimentu $105 \pm 19 \%$, ve srovnání s $100 \pm 13 \%$ živých buněk v kontrolních vzorcích). (Pedersen a kol., 2007) To samozřejmě nevylučuje případné inhibiční účinky 6,7-dihydroxy-4-methylkumarinu na lipoxygenázu nebo COX-1 v L6 myoblastech, které byly uvedeny v souladu s nálezy na leukocytech. (Hoult a Paya, 1996)

4.7.2.1.1. Estery dihydroxy-4-methylkumarinů

Deriváty 7,8-dihydroxy-4-methylkumarinu jako jsou ethylester kyseliny octové a ethylester propanové kyseliny mají také vynikající scavengerové schopnosti (Tab.10). Jejich hodnoty EC_{50} (koncentrace látky, která vyvolá 50% pokles antioxidační aktivity) jsou srovnatelné s troloxem, ale dvakrát nižší než u (+)-katechinu a zhruba $1.5 \times$ nižší než u vitamínu C, což ukazuje, že tyto látky jsou účinnější než vitamín C a známý flavonoidní antioxidant katechin. (Řeháková a kol., 2008)

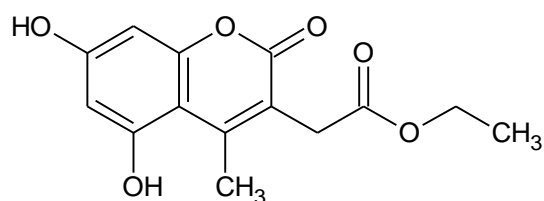
Tab. 10 Srovnání antioxidačních účinků esterů 7,8-dihydroxy-4-methylkumarinu

	EC ₅₀ (μM)
 <p>7,8-dihydroxy-4-methylkumarin</p>	24,9
 <p>3-ethoxykarbonylmethyl-7,8-dihydroxy-4-methylkumarin</p>	24,0
 <p>3-ethoxykarbonylethyl-7,8-dihydroxy-4-methylkumarin</p>	27,0
 <p>trolox</p>	27,8
 <p>kyselina askorbová</p>	42,4
 <p>(+)-katechin</p>	49,2

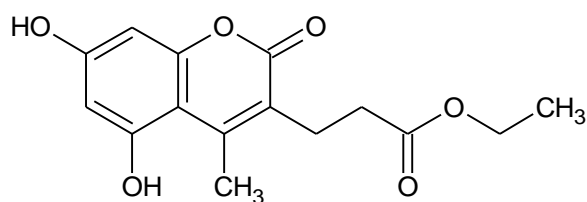
Podle Pedersen a kol. 2007 je důležitá substituce na C-3 poloze (tj. na 2-oxopyranovém kruhu). Zavedení ethoxykarbonylethylové funkční skupiny v této poloze zvyšuje schopnost pohlcování radikálů obou druhů kumarinů, *meta*- i

ortho-dihydroxy. Není zřejmé, proč středně dlouhé estery vykazují tento účinek. Přímá elektronová donor-akceptorová reakce není pravděpodobná. Esterový postranní řetězec může být dostatečně dlouhý, aby interagoval s oxopyranovým kyslíkem nad rovinou kumarinového kruhu. Tento jev může být využit pro navrhování zlepšení kumarinových antioxidantů.

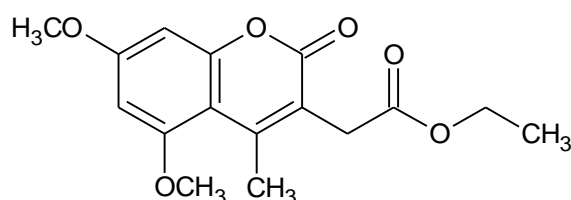
Naopak estery 5,7-dihydroxy-4-methylkumarinu a jeho deriváty (Obr.42-44) neprokázaly žádnou významnou radikálovou zhášecí aktivitu.



Obr. 42 3-ethoxykarbonylmethyl-5,7-dihydroxy-4-methylkumarin

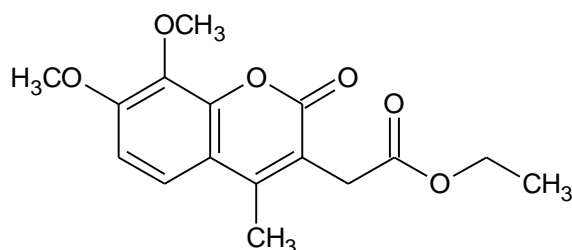


Obr. 43 3-ethoxykarbonylethyl-5,7-dihydroxy-4-methylkumarin



Obr. 44 3-ethoxykarbonylmethyl-5,7-dimethoxy-4-methylkumarin

Ani u methoxylovaného esterového derivátu 7,8-dihydroxykumarinu (Obr.45) nebyla zjištěna významná radikálová zhášecí aktivita. (Řeháková a kol., 2008)

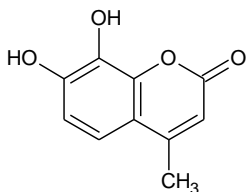
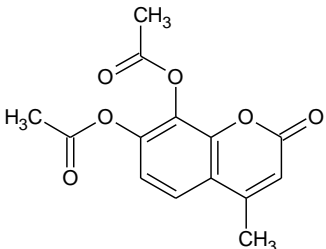
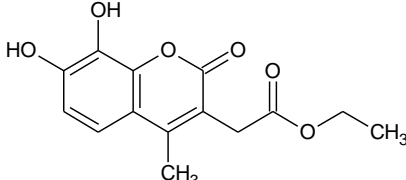
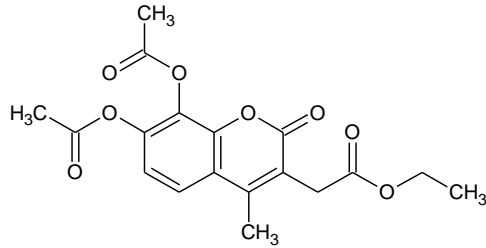


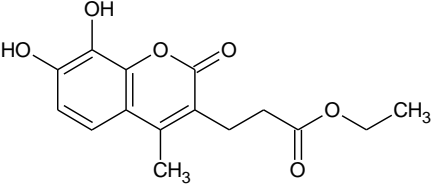
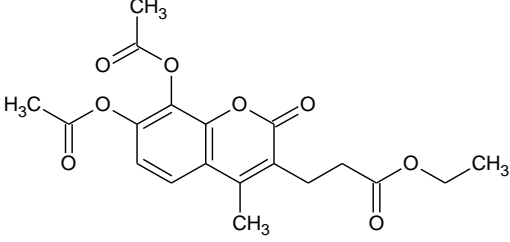
Obr. 45 3-ethoxykarbonylmethyl-7,8-dimethoxy-4-methylkumarin

4.7.2.1.2. Diacetoxy-4-methylkumariny

7,8-diacetoxy-4-methylkumariny projevili mnohem slabší scavengerovou aktivitu než jejich odpovídající *ortho*-dihydroxy-4-methylkumariny (Tab.11). Hodnoty EC₅₀ byly více než 10 krát vyšší ve srovnání s kyselinou askorbovou a zhruba 20x vyšší než u odpovídajících kumarinů s volnými OH-skupinami. Podle těchto výsledků lze říci, že 7,8-diacetoxy-4-methylkumariny jsou slabými radikálovými zhášeci. (Řeháková a kol., 2008)

Tab. 11 Srovnání antioxidačních účinků *ortho*-diacetoxy-4-methylkumarinů

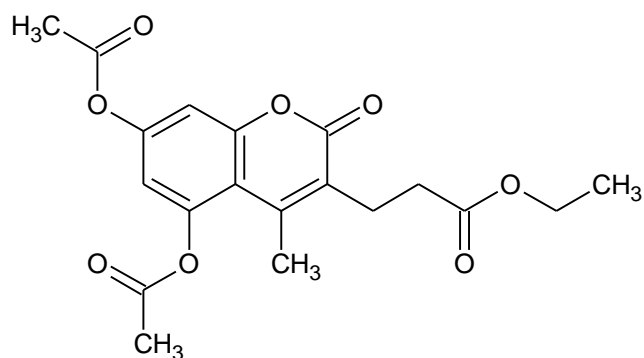
	EC ₅₀ (μM)
 7,8-dihydroxy-4-methylkumarin	24,9
 7,8-diacetoxy-4-methylkumarin	492,8
 3-ethoxykarbonylmethyl-7,8-dihydroxy-4-methylkumarin	24,0
 3-ethoxykarbonylmethyl-7,8-diacetoxy-4-methylkumarin	517,2

 <p>3-ethoxykarbonylethyl-7,8-dihydroxy-4-methylkumarin</p>	27,0
 <p>3-ethoxykarbonylethyl-7,8-diacetoxy-4-methylkumarin</p>	415,4

Slabší účinek *ortho*-diacetoxy-4-methylkumarinů byl pozorován již dříve. Toto chování bylo prisuzováno k tvorbě deacetylovaných sloučenin prostřednictvím aktivity esteráz v biologických systémech. (Raj a kol., 1998a) Reakce probíhá přes jednoelektronovou redukci radikálu, výjimkou nejsou ani možné mechanismy přenosu atomu vodíku. (Pedersen a kol., 2007)

Raj a kol., 1998a popsal *ortho*-diacetoxy-4-methylkumariny jako vynikající radikálové scavengery v původním testu DPPH, s účinností podobnou jako *ortho*-dihydroxy-4-methylkumariny. Předpokládali, že existuje možnost konverze diacetoxy-4-methylkumarinů na dihydroxy-4-methylkumariny v přítomnosti zahájení volných radikálů jako DPPH. Podle Řeháková a kol., 2008 vznikl tento nesouhlas díky automatizovanému systému SIA, který během měření používali. Ten totiž snižuje čas reakce vzorku a DPPH a tím pádem snižuje možnou konverzi diacetoxy-4-methylkumarinů na dihydroxy-4-methylkumariny (Polášek a kol., 2004).

Na druhou stranu ethylesterový derivát 5,7-diacetoxy-4-methylkumarinu (Obr.46) neprojevil významnou radikálovou zhašecí aktivitu.



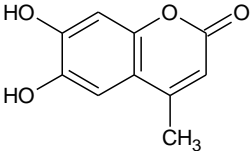
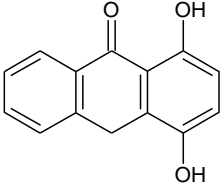
Obr. 46 3-ethoxykarbonylethyl-5,7-diacetoxy-4-methylkumarin

Při zjišťování intracelulární antioxidační aktivity bylo zjištěno, že 7,8-diacetoxy-4-methylkumarin dal stejnou ochranu proti oxidačnímu stresu jako 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin, i když 7,8-diacetoxy-4-methylkumarin je mnohem méně aktivní zhášec radikálů. Vysvětlení je zřejmě takové, že uvnitř buňky se tato sloučenina rychle deesterifikuje prostřednictvím aktivity esteráz a tak dochází ke vzniku vynikajícího zhášeče 7,8-dihydroxy-4-methylkumarinu. (jak je již uvedeno výše). (Pedersen a kol., 2007)

4.7.3. 1,4-dihydroxyanthron

Při zjišťování, jestli modifikace struktury kumarinů vede také k antioxidačnímu účinku, byl otestován 1,4-dihydroxyanthron (Tab.12). Tato sloučenina ukázala významnou antioxidační kapacitu v DPPH testu. Jeho hodnota EC_{50} je srovnatelná s 6,7-dihydroxy-4-methylkumarinem. U těchto látek bude nutné prověření vztahu mezi strukturou a účinkem. (Řeháková a kol., 2008)

Tab. 12 Srovnání antioxidačního účinku 1,4-dihydroxyanthronu

	EC ₅₀ (μM)
 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin	74,7
 1,4-dihydroxyanthron	67,3

4.7.4. Chelatace železa

Antioxidační schopnost souvisí u některých látek s chelatací železa. Volné železo se podílí na produkci ROS a hraje důležitou roli v patogenezi některých kardiovaskulárních onemocněních, např.: u akutního infarktu myokardu. Chelatace železa tak může zmírnit některé následky způsobené ROS.

ortho-dihydroxylované 4-methylkumariny a *ortho*-diacetoxy-4-methylkumariny chelatují ionty železa. Monohydroxylované kumariny, *meta*-dimethoxy-4-methylkumariny, *meta*-dihydroxy-4-methylkumariny, *meta*-acetoxy-4-methylkumariny jsou neaktivní. Kumariny ztrácejí chelatační aktivitu železa v kyselých podmínkách, přesto jsou ale schopny udržet tuto schopnost při neutrálním pH.

ortho-hydroxyly u 4-methylkumarinu dosahují nejvyšší účinnosti v chelataci železa. Mezi tyto látky patří 7,8-dihydroxy-4-methylkumarin a 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin. Účinnost těchto látek je srovnatelná s účinností deferoxaminu při pH 6,8 a 7,5. Nižší aktivita byla zjištěna u *ortho*-diacetoxy-4-methylkumarinů. (Mladěnka a kol., 2010)

4.8. PROTIEDÉMOVÉ ÚČINKY

Kumarin je schopný *in vivo* redukovat otok tkáně způsobený různými podněty. (Casley-Smith a kol., 1973) Kumarin snižuje edém u krys vyvolaný karagenanem a také inhibuje jiné zánětlivé modely u krys. (Hardt a Ritshel, 1983; Leal a kol., 1997)

Kumarin v kombinaci s 7-methoxykumarinem nebo umbeliferonem prokázal významný protiedematózní účinek v karagenanovém modelu u krys. (Shimizu a kol., 1990; Lino a kol., 1997)

Tento účinek nastupuje pomalu, ale přesný mechanismus není znám, ale zřejmě není zprostředkován snížením permeability kapilár. I když je možné, že kumarin je fagocytován makrofágy. Ovlivňuje pak jejich činnost a dochází ke sníženému prostupu bílkovin přes cévní stěnu. (Piller a kol., 1988; Casley-Smith a Window, 1976; Casley-Smith a Gaffney, 1981)

Této vlastnosti se dá využít v léčbě chronické žilní nedostatečnosti, která je provázena nedostatečným odtokem krve z dolních končetin a zvýšením žilního tlaku. Příčinou je nedostatečnost žilních chlopní v hlubokých nebo povrchových žilách, případně chronický uzávěr hlubokých žil. Žilní hypertenze se šíří až do kapilár a vede k funkčním změnám, jako je zvýšení filtrace tekutiny do tkáně, dochází k edému, podkožním zánětům, ukládání fibrinu, drobným pigmentacím a někdy až k nekróze tkáně, která se projevuje bérčovým vředem. (Klener a kol., 2001)

Léčba této choroby zahrnuje zejména venofarmaka, ale také protizánětlivé léky. Venofarmaka zvyšují žilní tonus, zlepšují lymfatickou drenáž a příznivě ovlivňují mikrocirkulaci. (Fendrich a kol., 2002)

Přípravek Venalot obsahuje kumarin a troxerutin a je používán k léčbě různých zánětlivých a edematózních stavů, kde posiluje jejich mikrocirkulaci. (Piller a kol., 1988)

5. ZÁVĚR

Přírodní i syntetické kumariny mají velice zajímavý farmakoterapeutický potenciál nejen při terapii kardiovaskulárních onemocněních. Některé mechanismy účinku však ještě nebyly dostatečně prozkoumány.

8-methyl-4-(1-piperaziny)-7-(3-pyridylmethoxy)kumarin se ukazuje být nadějným inhibítorem lidské agregace destiček *in vitro*. Jeho mechanismus účinku je způsoben inhibicí cAMP fosfodiesterázy, snížením hladiny Ca^{2+} a aktivací proteinkinázy C.

Osthol zabraňuje také shlukování krevních destiček inhibicí vtoku Ca^{2+} do krevních buněk, inhibicí cAMP fosfodiesterázy a také inhibicí tvorby tromboxanu. Tato látka má také významné *in vivo* vazodilatační účinky, které jsou způsobeny inhibicí cGMP fosfodiesterázy a snížením vstupu vápníku.

Deriváty 4-hydroxykumarinu představují skupinu látek, které mají antikoagulační účinky. Do této skupiny látek řadíme warfarin, ethylbiskumacetát, dikumarol a fenprokumon. Jejich společným mechanismem účinku je ireverzibilní blokáda vitamín K-epoxidreduktázy a chinonreduktázy, které jsou důležité při metabolismu vitamínu K.

Vazorelaxační účinky scoparonu jsou zprostředkovány zhášením volných radikálů, zvýšením množství cGMP a zvýšením produkce prostaglandinů. Tato látka má také významné hypolipidemické účinky. Scoparon snižuje celkový cholesterol i TAG a také zpomaluje charakteristické patomorfologické změny způsobené hyperlipidemií.

3'-angeloxy-4'-acetoxy-3',4'-dihydroseselin způsobuje blokaci kalciových kanálů. Tento účinek *in vivo* se projevuje zvýšením průtoku krve koronárními tepnami a snížením krevního tlaku.

7,8-dihydroxy-4-methylkumarin a 6,7-dihydroxy-4-methylkumarin mají vynikající antioxidační účinky. Jejich účinek je také podpořen schopností chelatace železa. Estery 7,8-dihydroxy-4-methylkumarin vykazují srovnatelně silné antioxidační účinky.

Přestože existuje celá řada strukturně variabilních látek ze skupiny kumarinů, jejich potenciálně pozitivní účinky u kardiovaskulárních chorob se zdají být zprostředkovány podobnými mechanismy, a to zejména inhibicí produkce reaktivních forem kyslíku, blokací nadměrného vtoku vápníku do buněk pravděpodobně mechanismem inhibice funkce vápníkových kanálů a zvýšením cAMP a cGMP blokádou

fosfodiesteráz, které je rozkládají. Zvláštní skupinu představují kumarinová antikoagulantia, jejichž mechanismus účinku je zcela odlišný.

6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Aporti F., Fineso M., Granata L. Effect of 8-monochloro-3- β -diethylaminoethyl-4-methyl-7-ethoxycarbonylmethoxycoumarin (AD6) on coronary circulation in the dog. *Pharmacol. Res. Commun.*, 1978 , sv.10, č.5: 467-477

Bertocchi F., Breviario F., Proserpio P., Ming Wang J., Ghezzi P., Travagli R. A., Prosdocimi M., Dejana E. In vitro inhibition of human polymorphonuclear cell function by cloricromene. *N. S. Arch. Pharmacol.*, 1989, sv.339, č.6: 697-703

Borges F.; Roleira F.; Milhazes N., Santana L.; Uriarte E.. Simple Coumarins and Analogues in Medicinal Chemistry: Occurrence, Synthesis and Biological Activity. *Curr. Med. Chem.*, 2005, sv. 12, č.8: 887-916

Braccio M., Grossi G., Roma G., Signorello M. G., Leoncini G.. Synthesis and in vitro inhibitory activity on human platelet aggregation of novel properly substituted 4-(1-piperazinyl)coumarins. *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, sv.39, č.5: 397-409

Býma S. Hradec J., Herber O., Karen I. Prevence kardiovaskulárních onemocnění. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2004

Campos-Toimil M., Orallo F., Santana L., Uriarte E. Synthesis and vasorelaxant activity of new coumarin and furocoumarin derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, sv.12, č.5: 783-786

Casley-Smith J. R., Földi-Börcsök E., Földi M. The electron microscopy of the effect of treatment with coumarin (Venalot) and by thoracic duct cannulation on thermal injuries. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1973, sv.54, č.1: 1-5

Casley-Smith J. R., Gaffney R. M. Excess plasma proteins as a cause of chronic inflammation and lymphodema: quantitative electron microscopy. *J. Pathol.*, 1981, sv.133, č.3: 243-272

Casley-Smith J. R., Window J. Quantitative morphological correlations of alterations in capillary permeability, following histamine and moderate burning, in the mouse diaphragm, and the effects of benzopyrones. *Microvasc. Res.*, 1976, sv.11, č.3: 279-305

Češka R., Herber O., Skoupá J., Štulc T., Býma S., Karen I., Seifert B. Dyslipidémie. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2004

Fendrich Z. a kol. Farmakologie pro farmaceuty I. 1.vydání. Praha: Karolinum 2002. 14, 62-63, 76

Fendrich Z. a kol. Farmakologie pro farmaceuty III. 1.vydání. Praha: Karolinum 2007. 38

Fylaktakidou K.C., Hajdipavlou -Litina D.J., Litinas K.E., Nicolaides D.N.. Natural and Synthetic Coumarin Derivates with Anti-Inflammatory/Antioxidant Activities. *Curr. Pharmaceut. Des.*, 2004, sv.10, č.30: 3813-3833

Gresele P., Ribaldi E., Mezzasoma A. M., Quero E., Stasi M., Prosdocimi M., Goracci G., Nenci G. G. Cloricromene inhibits leukotriene formation by human polymorphonuclear leucocytes by supressing arachidonate release from membrane phospholipids. *Biochem. Pharmacol.*, 1993, sv.45, č.1: 123-130

Hardt T. J., Ritshel W. A. Investigation of the dose-response relationship upon intraperitoneal administration of coumarin and 7-hydroxycoumarin on the carrageenan induced edema of the rats hind paw. *Drug Res.*, 1983, sv.33, č.12: 1662-1666

Hoult J. R. S., Forder R. A., de las Heras B., Lobo I.B., Paya M. Inhibitory activity of series of coumarins on leucocytes eikosanoid generation. *Agents Action*, 1994, sv.42, č.1-2: 44-49

Hoult J. R. S., Paya M. Pharmacological and biochemical action of simple coumarins: Natural products with therapeutic potential. *Gen. Pharmac.*, 1996, sv.27, č.4: 713-722

Hradec J., Býma S. Ischemická choroba srdeční. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2007

Huang H.-C., Huang Y.-L., Chang J.-L., Chen C.-C., Lee Y.-T. Possible mechanism of immunosuppressive effect of scoparone. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, sv.217, č.2-3: 143-148

Huang H.-C., Weng Y.-I., Lee C.-R., Jan T.-R., Chen Y.-L., Lee Y.-T. Protection by scoparone against the alterations of plasma lipoproteins, vascular morphology and vascular reactivity in hyperlipidaemic diabetic rabbit. *Br. J. Pharmacol.*, 1993, sv.110, č.4: 1508-1514

Chang T.-H., Adachi H., Okuyama T., Mori N., Saito I., Zhang K.-Y., Sun X.-D., Li J.-M. Effects of 3'-angeloxy-3',4'-dihydroseselin on myocardial dysfunction after a brief ischemia in anesthetized dogs. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1994b, sv.15, č.16: 507-510

Chang T.-H., Adachi H., Okuyama T., Zhang K.-Y. Effects of 3'-angeloxy-3',4'-dihydroseselin on myocardial dysfunction after a brief ischemia in anesthetized dogs. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1994a, sv.15, č.5: 388-391

Karen I., Widimský J. jr. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2008

Kessler P. Léčba orálními antikoagulancii. 2. vydání. Praha: Orion, 2000. 10-20

Klener P. a kol. Vnitřní lékařství. 2. vydání. Praha: Galén, 2001. 137-164, 252, 720-725

Ko F.-N., Wu T.-S., Liou M.-J., Huang T.-F., Teng C.-M.. Vasorelaxation of rat thoracic aorta caused by osthole isolated from *Angelica pubescens*. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, sv.219, č.1: 29-34

Kostova I. Synthetic and natural coumarins as antioxidants. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2006, sv.6, č.4: 365-374

Leal L. K. A. M., Matos M. E., Riberio R. A., Ferreira F. V., Viana G. S. B. Antinociceptive and antiedematogenic effects of the hydroalcoholic extract and coumarin from *Torresea cearensis*. *Phytomedicine*, 1997, sv.4, č.3: 221-227

Lee R. E., Bykadi G., Ritschel W. A. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by coumarin, 4-hydrocoumarin and 7-hydroxycoumarin. *Drug Res.*, 1981, sv. 31, č.4: 640-642

Lincová D., Farghali H. a kol. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2.vydání. Praha: Galén, 2007. 219-279

Lino C. S., Taveira M. L., Viana G. S. B., Matos F. J. A. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq and its main constituents: coumarin and umbelliferone. *Phytotherapy Research*, 1997, sv.11, č.3: 211-215

Liu G. A., Zheng R. I. Protection against damaged DNA in the single cell by polyphenols. *Pharmazie*, 2002, sv.57, č.12: 852–854

Liu Z.-Q., Yu W., Liu Z.-L. Antioxidative and prooxidative effects of coumarin derivatives on the free radical initiated and photosensitized peroxidation of human low-density lipoprotein. *Chem. Phys. Lipids*, 1999, sv. 103, č. 1-2: 125–135

Mladěnka P., Macáková K., Zatloukalová L., Řeháková Z., Singh B. K., Prasad A. K., Parmar V. S., Jahodář L., Hrdina R., Saso L. In vitro interactions of coumarins with iron. *Biochimie*, 2010, sv.92, č.9: 1108-1114

Murray R.D.H. Coumarins. *Nat. Prod. Rep.*, 1989, sv. 8: 591-624

Murray R.D.H., Méndez J. a Brown S.A. The natural coumarins: occurrence, chemistry and biochemistry. 1.vydání. New York: John Wiley and Sons, 1982

Ojewole J. A., Adesina S. K. Mechanism of hypotensive effect of scopoletin isolated from the fruit of *Tetrapleura tetraptera*. *Planta Med.*, 1983, sv. 49, č.1: 46-50

Paya M., Halliwell B., Hoult J.R.S. Peroxyl radical scavenging by a series of coumarins. *Free Rad. Res. Comms.*, 1992, sv.17, č.5: 293-298

Pedersen J. Z.,Oliveira C., Incerpi S., Kumar V., Fiore A. M., de Vito P., Prasad A. K., Malhotra S. V., Parmar V. S., Saso L. Antioxidant activity of 4-methylcoumarins. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2007, sv.59, č.12: 1721-1728

Piller N. B., Morgan R. G., Casley-Smith J. R. A double-blind cross-over trial of O-(β -hydroxyethyl)-rutosides (benzo-pyrone) in the treatment of lymphoedema of the arms and legs. *Br. J. Plast. Surg.*, 1988, sv.41, č.1: 20-27

Polášek M., Skála P., Opletal L., Jahodář L.. Rapid automated assay of antioxidation/radical-scavenging activity of natural substances by sequential injection technique (SIA) using spectrophotometric detection. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2004, sv.379, č:5-6: 754–758.

Porcellati S., Constantini V., Prosdocimi M., Stasi M., Pistolesi R., Nenci G. G., Goracci G. The coumarin derivate AD6 inhibits the release of arachidonic acid by interfering with phospholipase A2 activity in human platelets stimulated with thrombin. *Agents Actions*, 1990, sv. 29, č.3-4: 364-373

Prosdocimi M., Finesso M., Tessari F., Gorio A., Languino L. R., de Gaetano G., Dejana E. Inhibition by ADP (8-monochloro-3- β -diethylaminoethyl-4-methyl-7-ethoxycarbonylmethoxycoumarin) of platelet aggregation in dog stenosed artery. *Thromb. Res.*, 1985, sv.39, č.4: 399-409

Prosdocimi M., Zatta A., Gorio A., Zanetti A., Dejana E. Action of AD6 (8-monochloro-3- β -diethylaminoethyl-4-methyl-7-ethoxycarbonylmethoxycoumarin) on human platelets in vitro. *N. S. Arch. Pharmacol.*, 1986, sv.332, č.3: 305-310

Raj H .G., Parmar V. S., Jain S. C., Goel S., Himanshu P., Malhotra S., Singh A., Olsen C. E., Wengel, J. Mechanism of biochemical action of substituted 4-methylbenzopyran-2-ones. Part I: dioxygenated 4-methyl coumarins as superb antioxidant and radical scavenging agents. *Bioorgan. Med. Chem.*, 1998a, sv.6, č.6: 833-839

Raj H. G., Sharma R. K., Garg B. S., Parmar V. S., Jain S. C., Goel S., Tyagi Y. K., Singh A., Olsen C. E., Wengel J. Mechanism of biochemical action of substituted 4-methylbenzopyran-2-ones. Part 3: a novel mechanism for the inhibition of biological membrane lipid peroxidation by dioxygenated 4-methylcoumarins mediated by the formation of a stable ADP-Fe-inhibitor mixed ligand complex. *Bioorg. Med. Chem.*, 1998b, sv.6, č.11: 2205–2212

Řeháková Z., Kolečkář V., Červenka F., Jahodář L., Saso L., Opletal L., Jun D., Kuca K. DPPH radical scavenging activity of several naturally occurring coumarins and their synthesized analogs measured by the SIA method. *Toxicol. Mech. Methods.*, 2008, sv. 8, č.5: 413-418

Sharma S. D., Rajor H. K., Chopra S., Sharma R. K. Studies on structure activity relationship of some dihydroxy-4-methylcoumarin antioxidants based on their interaction with Fe(III) and ADP. *Biometals*, 2005, sv.18, č.2: 143-154

Shimizu M., Shogawa H., Matsuzawa T., Yonezawa S., Hayashi T., Arisawa M., Suzuki S., Yoshizaki M., Morita N., Ferro E. Anti-inflammatory constituents of topically applied crude drugs. IV. Constituents and anti-inflammatory effect of Paraguayan crude drug "alhucema" (*Lavandula latifolia* Vill.). *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, sv.38, č.8: 2283-2284

oficiální www stránky Světové kardiologické federace - www.world-heart-federation.org

oficiální www stránky Světové zdravotnické organizace - www.WHO.com

Thastrup O., Knudsen J. B., Lemmich J., Winther K. Inhibition of human platelet aggregation by dihydropyrano- and dihydrofuranocoumarins, a new class of cAMP phosphodiesterase inhibitors. *Biochem. Pharmacol.*, 1985, sv.34, č.12: 2137-2140

Vlček J., Fialová D. a kol. *Klinická farmacie I.*, 1. vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2010. 73-133

Vrablík, M., Adámková V., Fait T., Szabó M. *Otazníky kardiovaskulární prevence.* 1.vydání. Brno: Facta Medica, 2009. 17-20

Widimský P., Janoušek S., Vojáček J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního infarktu myokardu (Q-tyt // s elevacemi ST // s raménkovým blokem). Česká kardiologická společnost, 2002

Yamada M., Hearse D.J., Curtis M.J. Reperfusion and readmission of oxygen. Pathophysiological relevance of oxygen-derived free radicals to arrhythmogenesis. *Circ. Res.*, 1990, sv.67, č.5: 1211-1224

Zdravotnická ročenka ČR 2007, Praha, Ústav zdravotnických informací a statistiky - www.uzis.cz