

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Pavla Zárubová

Konzultant: PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Název práce: Srovnání železo chelatačních účinků klinicky používaných perorálních chelátorů a 8-hydroxychinolinů

Železo je esenciálním prvkem účastnícím se na celé řadě životně důležitých procesů. Avšak nadbytečné železo může být pro organismus toxické v důsledku katalýzy tvorby volných radikálů. Nejčastější příčinou přetížení organismu železem (tzv. „iron overload“) je dlouhodobé podávání transfuzí u různých typů anémií. Každá transfuze představuje přívod 200-250 mg železa do organismu, což při vylučování 1-2 mg denně vede ke hromadění železa v organismu. Důsledkem je vznik komplikací, jako jsou např. srdeční poškození a fibróza jater. Riziko vzniku těchto vážných komplikací lze snížit podáváním chelátorů železa.

K chelatační terapii u chronického přesycení organismu železem se tradičně používá deferoxamin, k jeho nevýhodám ale patří nutnost časté parenterální aplikace. V současné době jej lze nahradit modernějšími perorálně podávanými chelátory (deferasirox, deferipron). Nabízí se ale také celá řada potenciálních nových indikací (záněty, nádory, kardiovaskulární a neurodegenerativní onemocnění). Ve všech těchto stavech hraje oxidační stres důležitou roli. Je nutné připomenout, že

účinnost chelatační terapie se může lišit v závislosti na pH, a pokles pH je dobře zdokumentován u některých výše uvedených stavů.

Cílem této práce bylo srovnání chelatační účinnosti registrovaných perorálně podávaných chelátorů (defripron, deferasirox) a látek ze skupiny 8-hydroxychinolinolů (8-OH-Q, chloroxin, kliočinol) v závislosti na patofyziologicky významných pH. Chelatační účinnost byla změřena spektrofotometricky ferrozinovou metodou. Statistická analýza byla provedena porovnáním 95% konfidenčních intervalů.

Bylo zjištěno, že při zvyšování pH se zvyšovala aktivita testovaných chelátorů. Některé chelátory - kliočinol, chloroxin, deferipron- ale stejně účinně chelatovaly železnaté ionty při pH 5.5-7.5, i když jejich chelatační potenciál byl jednoznačně nižší při pH 4.5. Nejúčinněji chelatoval  $\text{Fe}^{2+}$  deferasirox při pH 7.5. Při pH 4.5 byly všechny chelátory relativně málo účinné. U všech testovaných chelátorů byly křivky chelatace železnatých iontů při pH 7.5 a celkového železa při pH 4.5 prakticky identické ukazující na vysokou afinitu těchto chelátorů k železitým iontům.

Všechny chelátory tvořily se železem stabilní komplexy a nedocházelo k redukci železitých iontů na redoxně aktivní ionty železnaté.

Závěrem lze tedy konstatovat, že při neutrálním pH nebudou pravděpodobně přítomny velké rozdíly mezi testovanými účinnými chelátory, ale při terapii onemocnění spojených s acidózou je vhodné přihlídnout k odlišným chelatačním účinkům těchto látek.