

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Mgr. Michela Morkusová

Školitel: Doc. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Název diplomové práce: Protidestičkové účinky 5,7-dihydroxy-4-metylkumarinů

Hemostáza je složitý fyziologický proces vedoucí ke spontánní zástavě krvácení z poškozené cévy. Nicméně, v koronárních tepnách poškozených aterosklerózou, zvýšená agregace krevních destiček, s následnou tvorbou trombu, je nejdůležitějším faktorem při vzniku akutního infarktu myokardu.

Protidestičková léčba je základním léčebným postupem v prevenci i léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Současné léčebné postupy jsou schopny snížit kardiovaskulární příhody, ale jsou spojeny se zvýšeným rizikem krvácení a v některých případech u rezistentních pacientů nejsou účinné vůbec. Proto je důležité stále hledat nové protidestičkové léky, které budou mít výhodnější vlastnosti a budou postrádat řadu terapeutických omezení.

V této studii byl analyzován mechanismus protidestičkového účinku u tří 5,7-dihydroxy-4-metylkumarinů, u kterých bylo prokázáno snížení agregace destiček po podání arachidonové kyseliny v podobných koncentracích jako u acetylsalicylové kyseliny (ASA). Proto byly otestovány jejich účinky na třech úrovních agregace navozené uvolněním arachidonové kyseliny.

Žádná z testovaných látek neovlivnila aktivitu tromboxansyntázy, ale všechny kumariny inhibovaly aktivitu cyklooxygenázy-1 a bránily agregaci navozené podáním analogu tromboxanu naznačující tak jejich aktivitu na jeho receptorech nebo na následných úrovních agregace. V inhibici cyklooxygenázy byly 5,7-dihydroxy-4-metylkumariny dokonce více účinné než ASA. Nejúčinnějším ze zkoumaných kumarinů byl 3-ethoxykarbonylethyl-5,7-dihydroxy-4-metylkumarin. Stejná látka vykazovala také největší antagonistický účinek na tromboxanových receptorech.

Závěrem lze shrnout, že testované 5,7-dihydroxy-4-metylkumariny se jeví jako slibní kandidáti na rozšíření stávajícího spektra protideštičkových léků, a to zejména díky jejich účinnosti srovnatelné s ASA a jejich příznivým vlivům na dvě rozdílná místa agregace destiček.