

## PŮVODNÍ PRÁCE

# *In vivo* testovanie nových ultrakrátko pôsobiacich $\beta$ -blokátorov s efektom na systolický krvný tlak a tepovú frekvenciu

## *In vivo* testing of new ultrashort-acting $\beta$ -blockers with the effect on systolic blood pressure and heart rate

Ondrej Baďo • Marek Frydrych • Eliška Kolmanová • Markéta Dlouhá

Došlo 3. července 2014 / Přijato: 21. července 2014

### Súhrn

V tomto experimente boli testované novo syntetizované potencionálne ultrakrátko pôsobiace blokátory  $\beta$ -adrenergických receptorov. Látky boli syntetizované na Ústave chemických liečiv Farmaceutickej fakulty VFU Brno ako estery aryloxyaminopropanolu, čím získali veľmi krátky biologický polčas v krvnej plazme. Experiment prebiehal *in vivo* na modeli laboratórneho potkana. Bola sledovaná zmena systolického krvného tlaku a tepovej frekvencie invazívnou metódou u normotenzného potkana po intravenóznom podaní. Sledované hodnoty sa zaznamenávali po dobu 20 minút od podania testovanej látky alebo placebo do *vena jugularis*. Testovaná bola séria štyroch látok (2MC2a, 2MC2b, 2MC2c, 2MC2d) s rôznou dĺžkou alkylového reťazca v dávke 3,0 mg·kg<sup>-1</sup>. Po vyhodnotení výsledkov prebehla druhá časť experimentu, kedy látky 2MC2c a 2MC2d boli testované v nižšej dávke 1,0 mg·kg<sup>-1</sup>. Z výsledkov vyplýva najlepší efekt látky 2MC2d, látky s najdlhším alkylom a najvyššou lipofilitou.

**Kľúčové slová:** ultrakrátko pôsobiace  $\beta$ -blokátory • laboratórny potkan • systolický krvný tlak • tepová frekvencia

### Summary

In this experiment, newly synthesized ultrashort-acting blockers of  $\beta$ -adrenergic receptors were tested. Compounds were synthesized at the Department of Che-

mical Drugs of Pharmaceutical Faculty VFU Brno as esters of aryloxyaminopropanol, thereby gaining a very short half-life in blood plasma. Experiment was conducted *in vivo* in a rat model. Changes in systolic blood pressure and heart rate were monitored by invasive method in normotensive rats. The values of blood pressure and heart rate were recorded for 20 minutes following the i.v. administration of tested substances or placebo into the *jugular vein*. In the experiment was tested a series of four substances (2MC2, 2MC2b, 2MC2c, 2MC2d) with different alkyl chain length at a dose of 3.0 mg·kg<sup>-1</sup>. After evaluation of results was carried out the second part of the experiment, i.e. testing of substances 2MC2c and 2MC2d at a lower dose of 1.0 mg·kg<sup>-1</sup>. The results show the best effect of 2MC2d, a substance with longest alkyl chain and highest lipophilicity.

**Keywords:** ultrashort-acting  $\beta$ -blockers • rat • systolic blood pressure • heart rate

### Úvod

Mortalita na kardiovaskulárne choroby je v Českej republike so zhruba 600 úmrtiami ročne na 100 000 obyvateľov stále významne vyššia než v krajinách západnej Európy. Na tieto choroby u nás pripadá viac než 50 % úmrtí, teda viac než na ostatné choroby spoločne. Závažná kardiovaskulárna morbidita, vyjadrená počtom hospitalizácií kvôli kardiovaskulárnym chorobám, je v ČR takisto vysoká (viac než 50 % všetkých hospitalizácií na interných oddeleniach nemocníc) a stále narastá. Nárast hospitalizácií z kardiovaskulárných dôvodov činí za posledných 10 rokov 25 %. Srdečný infarkt je najčastejšia príčina úmrtia a invalidity mužov v produktívnom veku.

Vďaka rastúcemu životnému tempu sa esenciálna hypertenzia, ischemická choroba srdca, poruchy srdcového rytmu, srdcová nedostatočnosť a kardio-

myopatie objavujú u čoraz mladších pacientov. Blokátory  $\beta$ -adrenergných receptorov sa uplatňujú v klinickej praxi už od polovice šesťdesiatych rokov 20. storočia<sup>1)</sup> a do dnešnej doby boli vytvorené desiatky  $\beta$ -blokátorov s rozdielnou farmakodynamikou a farmakokinetikou. Za takmer 50 rokov od uvedenia prvého blokátora  $\beta$ -adrenergných receptorov, si vďaka priaznivému účinku na kardiovaskulárny systém získali nezastupiteľné miesto v kardiologickej praxi<sup>2)</sup>.

### Ultrakrátko pôsobiace $\beta$ -blokátory

Myšlienka využitia ultrakrátko pôsobiacich  $\beta$ -blokátorov je známa už od roku 1982.

Spoločným znakom ultrakrátko pôsobiacich látok je rýchly nástup účinku, krátky biologický polčas a z toho vyplývajúce rýchle ukončenie terapeutického efektu<sup>3)</sup>. Ultrakrátko pôsobiace  $\beta$ -blokátory sú podávané jednorázovo formou bolusu, alebo formou intravenózneho infúzie s výhodou ľahkej titrácie požadovanej dávky a rýchleho ukončenia terapeutického účinku. Naproti tomu konvenčné intravenózne  $\beta$ -blokátory majú dobu terapeutického účinku 2–5 hodín<sup>4)</sup>.

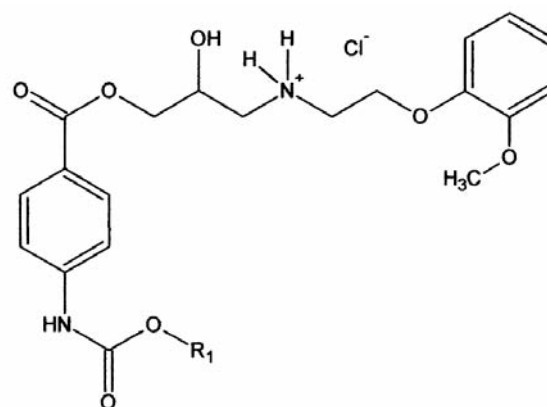
Ultrakrátkeho účinku je dosiahnuté včlenením esterovej alebo éterovej skupiny do postranného reťazca na aromatickom jadre. Táto skupina je veľmi rýchlo hydrolyzovaná karboxylesterázami prítomnými voľne v plazme alebo v cytoplazme a v membráne erytrocytov<sup>5)</sup>.

V súčasnej dobe sú k dispozícii tri ultrakrátko pôsobiace  $\beta$ -blokátory: esmolol, fleistolol a landiolol. Sú indikované k relatívne krátkodobej liečbe akútnych stavov hlavne s výraznejšou obehovou nestabilitou alebo s rizikom nežiadúcich účinkov  $\beta$ -blokády, ako je napríklad sepsia<sup>6)</sup>, u pacientov s fibriláciou alebo flutterom sieňí a u supraventrikulárnych tachyarytmiách<sup>7)</sup>. Pri spomalení srdčej frekvencie zlepšujú plnenie ľavej komory a subendokardiálne prekrvenie. Stabilizácia membrán a zvýšenie fibrilačného prahu je podkladom antiarytmického pôsobenia. Pri akútnych koronárnych syndrómoch sprevádzaných vyššou srdčnou frekvenciou znižujú rovnako ako ostatné  $\beta$ -blokátory mortalitu, výskyt malígnych arytmií a veľkosť ischemického ložiska<sup>8)</sup>. Ich výhodou je bezpečnosť podania pri nižšom krvnom tlaku alebo pri riziku rýchleho prechodu tachykardie do bradykardie či bradyarytmie predovšetkým pri infarktoch spodnej steny. Preto ich je možné, u akútnych koronárnych syndrómov, s výhodou využiť aj v prednemocničnej starostlivosti, kedy kvôli obave z nežiadúcich účinkov nie je indikovaný  $\beta$ -blokátor často podaný. K liečbe

urgentných hypertenzných stavov sú predurčené svojím ultrakrátkym polčasom pôsobenia a výbornou titrovateľnosťou účinku<sup>7)</sup>. Z rovnakých dôvodov sú  $\beta$ -blokátory prvou voľbou pri peroperačnej potrebe kontroly komorovej frekvencie a krvného tlaku. Obmedzenie hypertenznej a tachykardickej reakcie predovšetkým u osôb s ochorením srdca znižuje výskyt ischemií myokardu<sup>9)</sup>. Pri intrakraniálnych operáciách a skoro po ich ukončení býva hypertenzná reakcia takisto veľmi krátka. Preto je krátko dobo pôsobiaci esmolol v liečbe týchto stavov výhodnejší než v rade krajín dominantne používaný labetalol<sup>10)</sup>.

### Testované substancie (tab. 1)

PharmDr. Jan Tengler z Ústavu chemických liečiv Farmaceutickej fakulty VFU Brno pod vedením prof. RNDr. Jozefa Csölleia s kolegami pripravili funkčné analógy aryloxyaminopropanolu s karbamátovou substitúciou aromatického jadra v *para* polohe. Esterová väzba inkorporovaná do spojovacieho reťazca zabezpečuje rýchle rozštiepenie molekuly po intravenózneho aplikácii<sup>11)</sup>. Bázickú časť predstavuje 2-fenoxyetylamin obsahujúci v polohe *orto* metoxy skupinu. Táto substitúcia sľubuje podobné účinky ako karvedilol vďaka pravdepodobnej  $\alpha_1$ -adrenolytickej aktivite<sup>12)</sup>. Koncové produkty boli pripravené vo forme hydrochloridov štvorstupňovou syntézou vychádzajúcej z kyseliny 4-aminobenzoovej (obr. 1).



Obr. 1. Hydrochlorid testovaných látok

Cieľom článku je informovať o *in vivo* testovaní nových ultrakrátko pôsobiacich  $\beta$ -adrenergných blokátorov na modeli laboratórneho potkana. V prvej časti expe-

Tab. 1. Zoznam testovaných látok

| Fyzikálne a chemické vlastnosti testovaných látok |                               |   |                               |             |                      |                      |
|---|-------------------------------|---|-------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|
| Látka   | R <sub>1</sub>                | Sumárny vzorec  | Relatívna molekulová hmotnosť | Čistota (%) | Disociačná konštanta | Teplota topenia (°C) |
| 2MC2a   | CH <sub>3</sub>               | C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> | 454,91                        | 98,74       | 8,0371               | 185–187              |
| 2MC2b   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> | 468,94                        | 99,16       | 8,1094               | 192–194              |
| 2MC2c   | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> | 482,96                        | 98,76       | 7,9578               | 190–192              |
| 2MC2d   | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> | 496,99                        | 98,83       | 7,9614               | 177–179              |

rimentu bolo sledované ovplyvnenie systolického krvného tlaku a tepovej frekvencie po i.v. aplikácií testovaných látok v dávke  $3,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  invazívnou metódou. V druhej časti experimentu bol sledovaný efekt dvoch najslubnejších látok z prvej fázy experimentu v dávke  $1,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

### Pokusná časť

Testovanie prebiehalo *in vivo* na normotenzných samčích potkanoch kmeňa Wistar. Potkany boli rovnako staré (60 dní) o priemernej hmotnosti  $314,3 \text{ g} \pm 34,1 \text{ g}$ . Zvieratá pochádzali z chovu (AnLab, s.r.o., Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, Česká republika) a ustajnenie odpovedalo platnej legislatíve. Zvieratá boli umiestnené v PVC bedniach ( $n = 3$ ) a kŕmené štandardnou diétou  $M_1$  pre malé laboratórne zvieratá a napájané vodou *ad libitum*. Pokus prebiehal po 14 dňoch po aklimatizovaní zvierat. Celý experiment prebiehal podľa projektu pokusu 80/2012 a bol schválený odbornou komisiou Veterinárnej a farmaceutickej univerzity.

Testované zvieratá boli rozdelené do 7 skupín. Každé skupine 1–4 ( $n = 5$ ) bola aplikovaná testovaná látka (2MC2a-d) v dávke  $3,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  i.v. do *vena jugularis*. Dávka bola zvolená vzhľadom k predchádzajúcim experimentom s podobnými látkami. V druhej časti experimentu boli skupinám 6 a 7 aplikované látky (2MC2c a 2MC2d) v dávke  $1,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Skupine 5 ( $n = 5$ ) bolo rovnakým spôsobom aplikované placebo (fyziologický roztok s dimetylsulfoxidom).

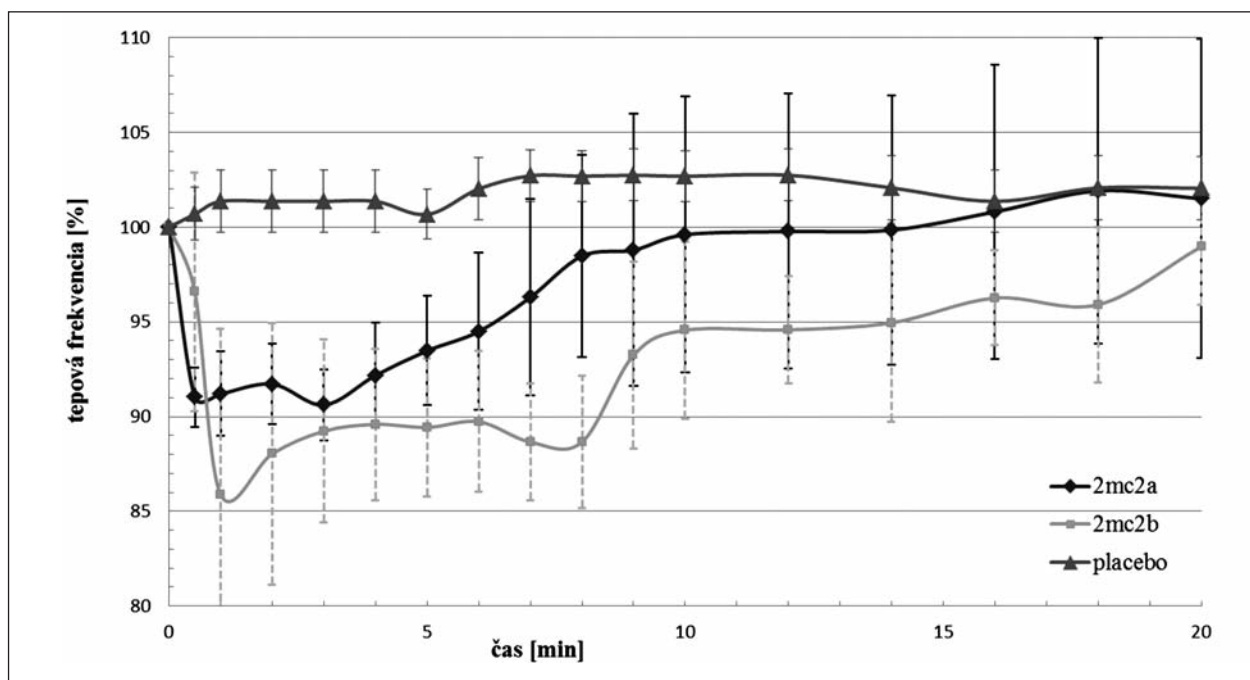
Zvieratá boli uvedené do celkovej anestézie aplikáciou zmesi 10% roztoku ketamínu (Narketan®, inj. Spofa) a 2% roztoku xylazínu (Xylapan®, inj. Spofa). Anestézia bola aplikovaná intramuskulárne do oblasti stehenných svalov v dávke  $0,1 \text{ ml}$  na  $100 \text{ g}$  živej váhy.

Do vypreparovanej *arteria carotis comm.* bol kanylou napojený prístroj HSE UNIPER UP – 100 (produkt

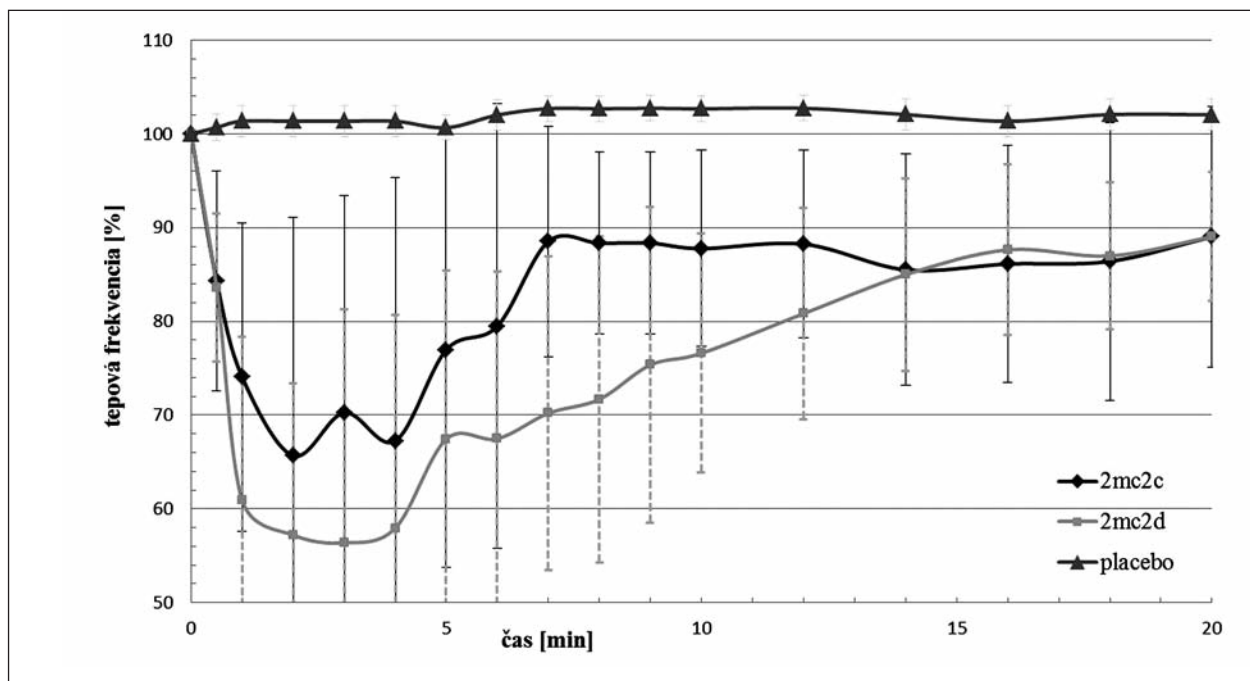
nemeckej firmy Hugo Sachs Electronic), čo je univerzálny perfúzný systém pre izolované orgány snímajúci a prevádzajúci aktuálne hodnoty krvného tlaku na grafický záznam do PC pomocou programu HSE-BDAS® od rovnakej spoločnosti. Po celú dobu experimentu boli zvieratá monitorované pomocou EKG Seiva Praktik-Veterinary (štandardné zvody I, II, III, aVR, aVL a aVF,  $V_1 = 25 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ ,  $V_2 = 100 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ ). Roztok testovaných látok alebo placebo bol aplikovaný do vypreparovanej *vena jugularis*. Testované látky rozpustené v dimetylsulfoxide boli doplnené do  $1 \text{ ml}$  fyziologickým roztokom (sterilný izotonický 0,9 % roztok NaCl pre infúziu) rovnako aj placebo. Dávka bola podávaná bolusovo o jednotnom objeme  $1 \text{ ml}$  a intravenózna aplikácia netrvala viac ako 20 sekúnd. Vlastné meranie činilo 20 minút, počas ktorých sa zaznamenávali hodnoty systolického krvného tlaku a tepová frekvencia formou EKG záznamu.

Všetky namerané hodnoty boli štatisticky spracované programom Microsoft Excel. V rámci každého merania boli získané hodnoty systolického krvného tlaku, tepovej frekvencie prepočítané na percentuálne zmeny hodnôt systolického krvného tlaku a tepovej frekvencie oproti východzej hodnote. Ako východzia hodnota 100 % bola považovaná hodnota systolického krvného tlaku a tepovej frekvencie nameraná pred aplikáciou testovanej látky, priemerne  $120 \text{ mm Hg}$  a  $350 \text{ tepov za min.}$  Zo získaných hodnôt pre rôzne dávky boli vypočítané aritmetické priemery, smerodajné odchýlky, pomocou F-testu bola stanovená variabilita rozptylu a pomocou Studentovho t-testu štatistická významnosť danej zmeny systolického krvného tlaku oproti placebo<sup>13)</sup>. Stanovenie významnosti prebehlo na dvoch hladinách, štatisticky významné  $p < 0,05$  alebo štatisticky veľmi významné  $p < 0,01$ .

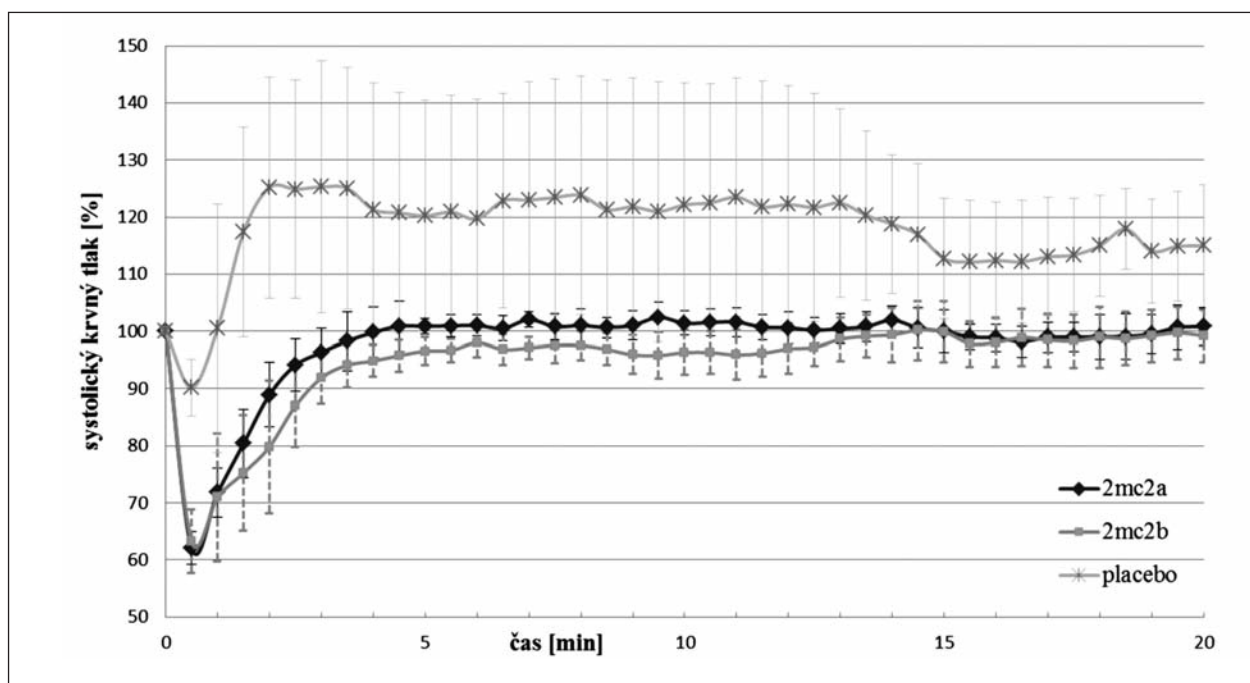
Získané hodnoty u každej z testovaných látok boli spracované do grafov 1–6 ako závislosť percentuálnej



Graf 1. Porovnanie vplyvu látok 2MC2a a 2MC2b na tepovú frekvenciu po i.v. podaní v dávke  $3,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$



Graf 2. Porovnanie vplyvu látok 2MC2c a 2MC2d na tepovú frekvenciu po i.v. podaní v dávke 3,0 mg·kg<sup>-1</sup>



Graf 3. Porovnanie účinku látok 2MC2a, 2MC2b na systolický krvný tlak po i.v. podaní v dávke 3,0 mg·kg<sup>-1</sup>

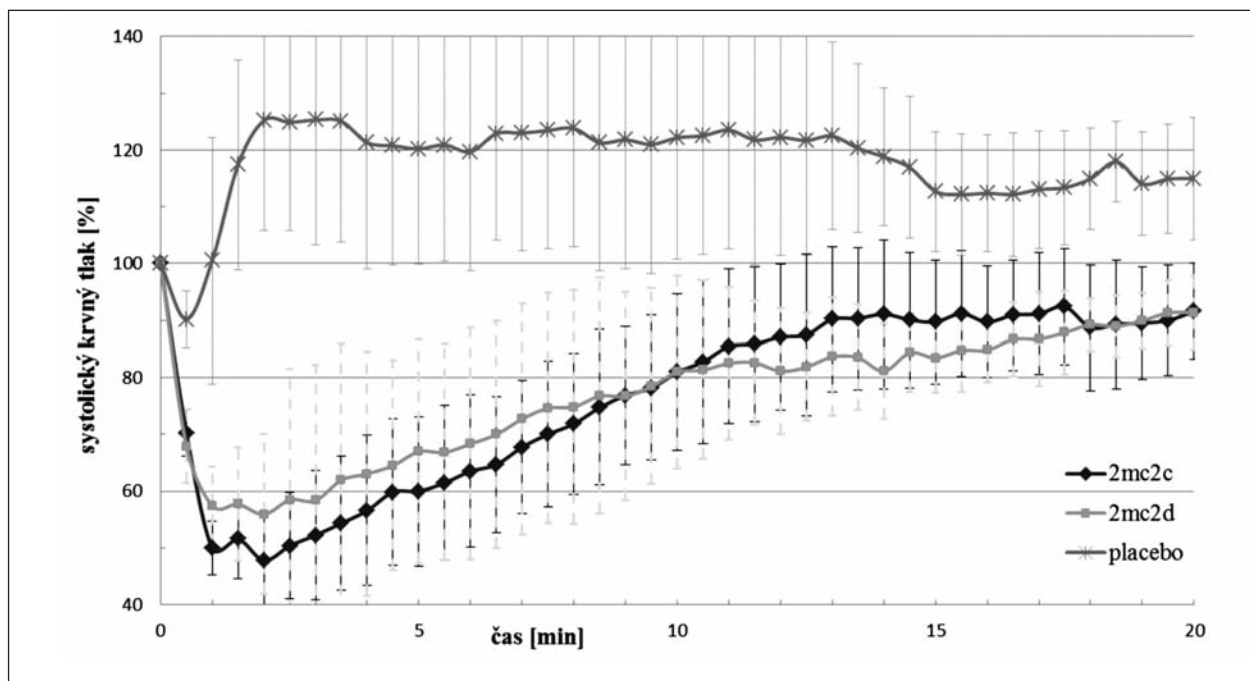
zmeny hodnôt systolického tlaku krvi alebo tepovej frekvencie na čase po aplikácii testovanej látky. V grafickom znázornení boli smerodajné odchýlky vyznačené úsečkami.

## Výsledky

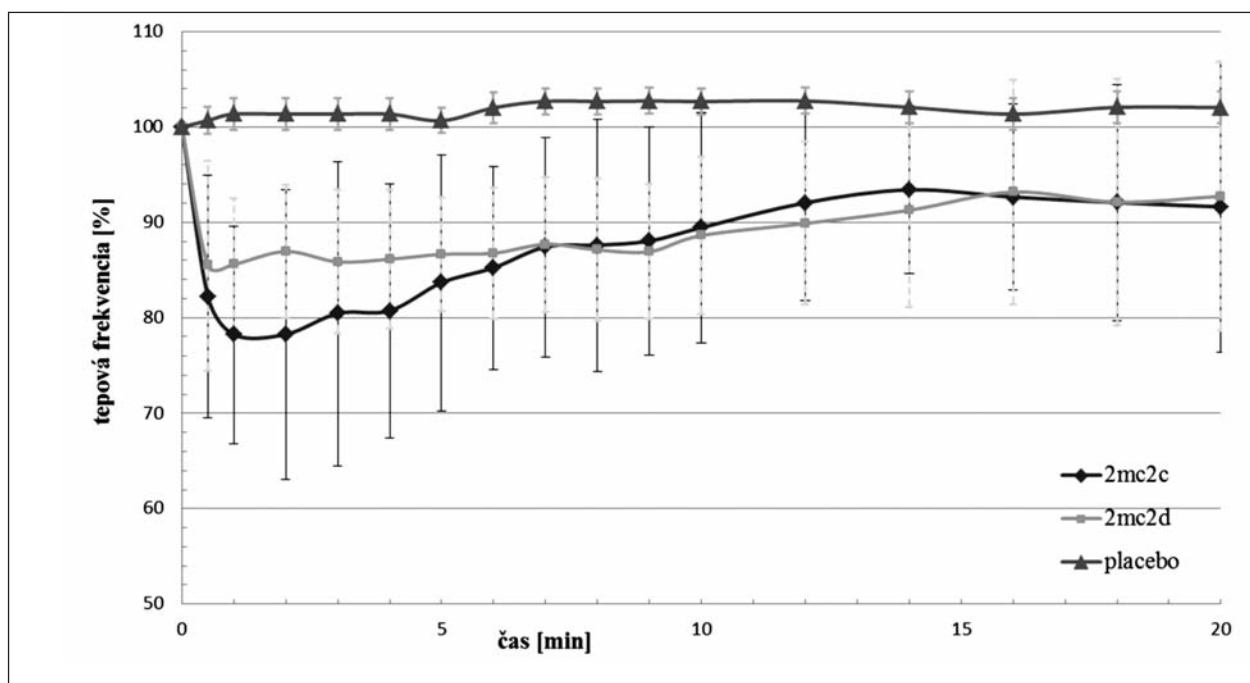
Všetky výsledky sú prehľadne podané v grafoch 1–6. Grafy 1 a 2 zobrazujú účinky 2MC2a–d derivátov oproti placebo v dávke 3,0 mg·kg<sup>-1</sup> po i.v. podaní na zmenu tepovej frekvencie. Látka 2MC2a štatisticky veľmi významne znížila tepovú frekvenciu od podania do 5.

min a štatisticky významne do 6. min. Látka 2MC2b od 1. do 18. min štatisticky významne a medzi 3.–8. min. štatisticky veľmi významne znížila tepovú frekvenciu. Látka 2MC2c od podania do 2. min a od 8.–12. min štatisticky významne znížila tepovú frekvenciu. Látka 2MC2d od podania do 20. min štatisticky významne a v 1. a 2. min štatisticky veľmi významne znížila tepovú frekvenciu.

Grafy 3 a 4 zobrazujú účinky 2MC2a–d derivátov oproti placebo v dávke 3,0 mg·kg<sup>-1</sup> po i.v. podaní na zmenu systolického krvného tlaku. Látka 2MC2a štatisticky veľmi významne znížila systolický krvný tlak v 0,5. min



Graf 4. Porovnanie účinku látok 2MC2c, 2MC2d na systolický krvný tlak po i.v. podaní v dávke 3,0 mg·kg<sup>-1</sup>



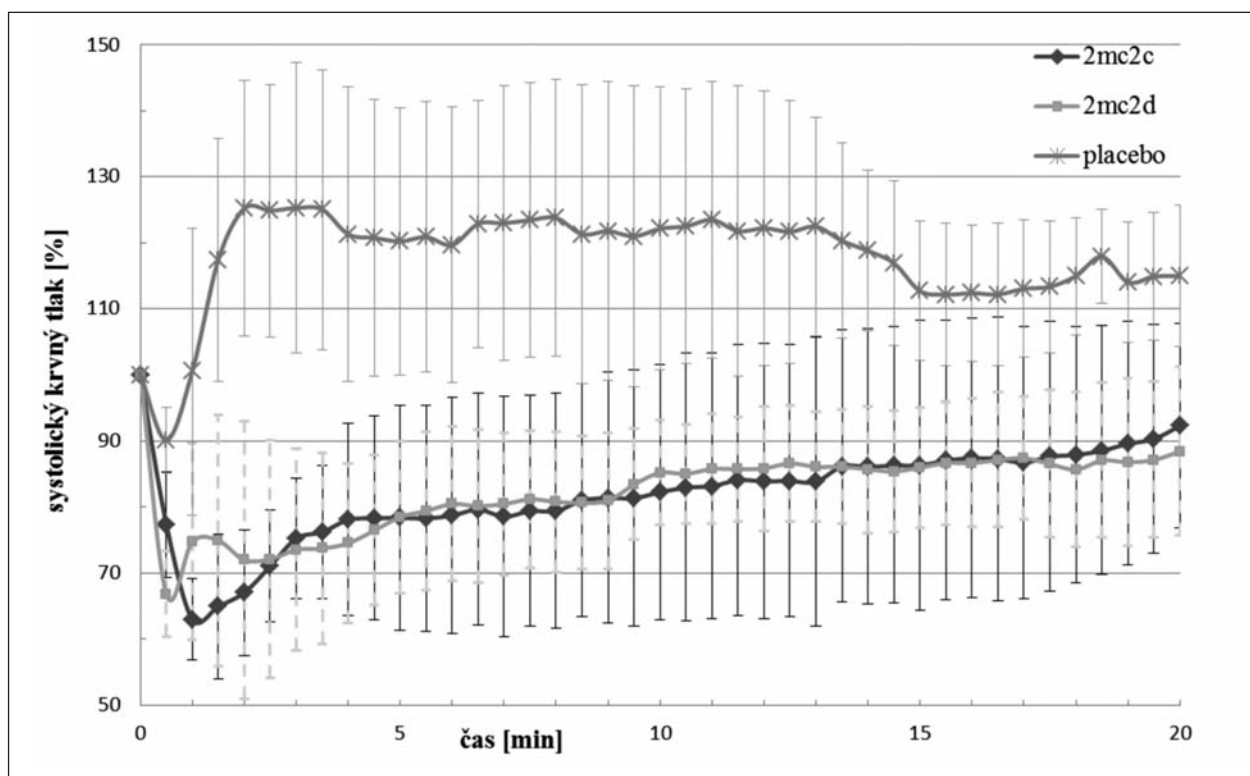
Graf 5. Porovnanie vplyvu látok 2MC2c a 2MC2d na tepovú frekvenciu po i.v. podaní v dávke 1,0 mg·kg<sup>-1</sup>

a štatisticky významne od 1.–2,5. min a od 17,5.–19,5. min. Látka 2MC2b štatisticky veľmi významne znížila systolický krvný tlak v 0,5. min a medzi 1,5.–2,5. min a štatisticky významne od podania do 3,5. min a od 13. do 20. min. Látka 2MC2c od podania do 20. min spôsobila štatisticky významné zníženie tlaku krvi a štatisticky veľmi významné zníženie medzi 0,5.–8. min a medzi 13,5.–20. min. Látka 2MC2d znížila krvný tlak štatisticky významne počas celého experimentu a štatisticky veľmi významne od počiatku do 9. min a od 13.–20. min.

Graf 5 zobrazuje účinok látok 2MC2c a 2MC2d oproti placebo v dávke 1,0 mg·kg<sup>-1</sup> po i.v. podaní na zmenu

tepovej frekvencie. Látka 2MC2c štatisticky významne znížila tepovú frekvenciu od podania do 6. min a látka 2MC2d od 1. min do 12. min a štatisticky veľmi významne počas 1., 5. a 6. min.

Graf 6 zobrazuje účinok látok 2MC2c a 2MC2d oproti placebo v dávke 1,0 mg·kg<sup>-1</sup> po i.v. podaní na zmenu systolického krvného tlaku. Látka 2MC2c v tejto nižšej koncentrácii znížila systolický krvný tlak od podania do 14,5. min a v rozmedzí 18.–20. minúty a štatisticky veľmi významne od 1,5.–4. min. Látka 2MC2d od podania do 20. min znížila tlak štatisticky významne a štatisticky veľmi významne v 0,5., 2.–5,5. a 13,5.–19,5. min.



Graf 6. Porovnanie vplyvu látok 2MC2c, 2MC2d na systolický krvný tlak po i.v. podaní v dávke 1,0 mg·kg<sup>-1</sup>

## Diskusia

Problematika ultrakrátko pôsobiacich antagonistov  $\beta$ -adrenergných receptorov je dlhodobou skúmaná na Farmaceutickej fakulte v Brne. Pri porovnaní množstva perorálnych  $\beta$ -blokátorov je s prekvapením, že v klinickej praxi sú používané len dva ultrakrátko pôsobiace  $\beta$ -blokátory. Esmolol je registrovaný v krajinách EU a landiolol v Japonsku. Snahou preklinického výskumu je nájsť nové agens s lepšimi farmakodynamickými a farmakokinetickými parametrami, ako má klinicky používaný esmolol (terapeutický efekt viac ako 30 min)<sup>14</sup>. V tejto experimentálnej práci boli testované 4 nové látky ako potenciálne ultrakrátko pôsobiace  $\beta$ -adrenergné blokátory. Látky sa líšia v dĺžke lipofilného reťazca (metyl, etyl, propyl, butyl) viazaného v *para* polohe na aromatickom jadre (obr. 1). Táto substitúcia zvyšuje selektivitu k  $\beta_1$ -receptorom, zvyšuje lipofilitu molekuly, zároveň zvyšuje jej penetráciu cez membrány a predlžuje jej pôsobenie v tkanivách. Na druhej strane sú látky zo skupiny s rovnakou elektrón donorovou skupinou (metoxy) viazanou na objemný substituent, ktorý určuje afinitu k  $\beta$  receptorom. U týchto látok nie je očakávaná vnútorná sympatomimetická aktivita, pretože látkam chýbajú hydroxy skupiny viazané na aromatické jadro zodpovedné za agonistický účinok. Deriváty 2MC2a a 2MC2b (s krátkym lipofilným reťazcom jedno až dvojuhlíkatým) vykazovali len krátkodobý efekt na zníženie systolického krvného tlaku oproti placebo (grafy 1 a 3)<sup>15</sup>. Po podaní týchto látok došlo k počiatočnému zníženiu systolického tlaku, ale behom experimentu sa tlak rýchlo vyrovnal, ako sa látky rýchlo vymývali z tkanív. Štatisticky významný efekt mali obe látky aj na konci merania v posledných 5 minútach. Z grafov však vyplýva, že systolický krvný

tlak sa už blížil 100 %, aj keď oproti placebo to predstavovalo 15% zníženie. Predpokladáme, že tieto látky majú vyšší účinok na  $\beta$ - ako na  $\alpha$ -receptory. Pokles tepovej frekvencie bol výraznejší u etyl derivátu a pretrvával po trojnásobne dlhšiu dobu ako u metyl derivátu.

Ako placebo bol aplikovaný fyziologický roztok o objeme 1 ml. Tento objem v porovnaní s objemom obehovej sústavy u potkana je pomerne výrazný. Po aplikácii došlo k nárastu systolického krvného tlaku priemerne o 20% nárastom intravaskulárneho objemu. Postupne dochádzalo k znižovaniu na fyziologické hodnoty hlavne elimináciou renálnymi funkciami. Vplyv na tepovú frekvenciu nebol zaznamenaný, pretože sa počas celého experimentu s placebo pohyboval okolo fyziologických hodnôt<sup>13</sup>.

Lipofilnejšie metoxy deriváty majú vhodnejšie vlastnosti (graf 2, 4). Látky 2MC2c a 2MC2d spôsobili pokles systolického krvného tlaku v čase aplikácie o 40–50 %, postupne sa hodnoty vracali k vstupným hodnotám, ale aj po 20 minútach bolo zníženie o 10 až 15 % oproti pôvodným hodnotám. Zníženie oproti placebo bolo tu výraznejšie a činilo aj na konci merania pokles o 20–25 %. Efekt látok na tepovú frekvenciu bol štatisticky významný a u niektorých predisponovaných jedincov spôsobil v sledovaných dávkach arytmiu. Propyl derivát spôsobil miernejší účinok, ale mal prudšie výkyvy ako butyl derivát. Predĺžený reťazec 2MC2d prispel k pomalšiemu odbúraniu z tkanív, výsledkom je jeho proťahovanejší účinok na myokard<sup>16</sup>. Látky majú v nižších koncentráciách antiarytmické pôsobenie, ale aj arytmogénny potenciál v dávkach vyšších<sup>17</sup> a majú potenciál chrániť myokard pred ischemickým poškodením alebo pôsobiť aj ako kardioplegický roztok<sup>18</sup>. V nižších koncentráciách môže byť tato látka veľmi sľub-

ná, pretože má potenciál aj pri znižovaní systolického krvného tlaku aj na prípadnú reflexnú tachykardiu.

V porovnaní s klinicky využívaným labetalolom, ktorý dosahuje účinku behom 2–5 minút po i.v. aplikácii a jeho efekt pretrváva 2–4 hodiny, sú naše látky niekoľko-násobne rýchlejšie eliminované<sup>19</sup>. Výhodnejšie je odbúravanie našich látok závislé na dostupnosti karboxylesteráz v krvnom riečišti<sup>20</sup>. Labetalol musí byť glukuronidovaný v pečeni, a preto je jeho kinetika veľmi závislá od výkonnosti a zdravotného stavu pečene<sup>19</sup>. Oproti komerčne dostupnému ultrakrátko pôsobiacemu  $\beta$ -blokátoru esmololu s jeho biologickým polčasom 10–20 minút sú naše potencionálne látky rýchlejšie degradované. Ich účinok nastupuje okamžite po podaní, ale u esmololu sa objavuje efekt po 1. min od i.v. podania<sup>21</sup>.

Vďaka tomuto pilotnému screeningu sme našli dve sľubné látky s požadovanými vlastnosťami (2MC2c, 2MC2d). Ich účinky na kardiovaskulárny systém boli pomerne razantné, preto v druhej časti štúdie bola použitá dávka trojnásobne nižšia (1,0 mg·kg<sup>-1</sup>). Pri vyššej dávke boli namerané hodnoty s veľkými výkyvmi systolického tlaku a srdečnej frekvencie, preto bola snaha znížením dávky priblížiť dávkovanie terapeutickým hodnotám. Experimentálne zvieratá zareagovali ako sa očakávalo a došlo aj k miernejšiemu poklesu systolického krvného tlaku (grafy 5 a 6). Propyl derivát vykázal pomerne veľkú variabilitu v účinkoch na živý materiál a došlo k strate štatistickej významnosti po 15. minúte v efekte na krvný tlak. Účinky na tepovú frekvenciu boli v porovnaní s vyššou dávkou kratšie a zníženie dosahovalo 20 % s postupným návratom k 90 % vstupnej hodnoty srdečnej frekvencie. Látka 2MC2d dosiahla lepšie výsledky pri znížení systolického krvného tlaku o 25 % na začiatku merania po 15% pokles v závere. Tepová frekvencia bola dlhodobo znížená o 10–15 %.

Je možné povedať, že najpriaznivejšie výsledky dosiahol butyl derivát vďaka lipofilnejšiemu povahe<sup>11</sup>. Pomalšia degradácia, vymývanie z tkanív lipofilných látok spôsobuje proťahovaný účinok. Butyl derivát pôsobí výhodne na oba sledované parametre na rozdiel od iných látok, ktoré vykazovali maximálny pokles v jednom zo sledovaných parametrov. Jeho nevýhoda je horšia rozpustnosť v porovnaní s hydrofilnejšími derivátmi<sup>22</sup>. V našich experimentoch však boli vďaka vysokej účinnosti látok používané veľmi malé množstvá. Aj najlipofilnejší 2MC2d derivát sa podarilo pri izbovej teplote rozpustiť.

Všetky látky boli použité ako racemáty a zatiaľ nie je stanovené, ktorý enantiomér je zodpovedný za dané účinky. Výhľadovo je možné otestovať jednotlivé enantioméry najslubnejších substancií<sup>23</sup>.

Stret záujmov: žiadny.

## Literatúra

1. Práznovcová L. Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob u populace v České republice. Čes. slov. Farm. 2009; 58, 28–34.
2. Ďuricová J., Grundmann M. Beta-blokátory. Čes. slov. Farm. 2009; 58, 60–66.
3. Zaroslinski J., Borgman R. J., O'Donnell J. P., Anderson W. G. Ultra-short acting beta-blockers: A proposal for the treatment of the critically ill patient. Life Sciences 1982; 31, 899–907.
4. Kirshenbaum J. M., Kloner R. A., et al. Use of an ultra short-acting beta-blocker in patients with acute myocardial ischemia. Circulation 1985; 72, 873–880.
5. Potter P. M., Wadkins R. M. Carboxylesterases – detoxifying enzymes and targets for drug therapy, Current Medicinal Chemistry 2006; 13, 1045–1054.
6. Gore D. C., Wolfe R. R. Hemodynamic and metabolic effects of selective  $\beta_1$  adrenergic blockade during sepsis, Surgery 2006; 139, 686–694.
7. Špinar J., Vítovec J. Kombinační léčba srdečního selhání. Remedia 2006; 16, 244–2518.
8. Janota T. Esmolol v současné akutní kardiologické a nejen kardiologické péči – praktické zkušenosti. Remedia 2012; 22, 171–174.
9. Yu S. K., Tait G., Karkouti K. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Anesth. Analg. 2011; 112, 267–281.
10. Muzei D. A., Black S., Losasso T. J., Cucchiara R. F. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. Anesth. Analg. 1990; 70, 68–71.
11. Tengler J., Kapustíková I., Peško M., Govender R., Keltosová S., Mokřý P., Kollár P., Mahony J., Coffey A., Králová K., Jampílek J. Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-[(2-aryloxyethyl)amino]propyl-4-[(alkoxycarbonyl)amino]benzoates. The Scientific World Journal 2013; Article ID. 274570.
12. Groszek G., Bajek A., Bis A., Nowak-Król A., Bednarski M., Siwek A., Filipek B. Synthesis and adrenolytic activity of new propanolamines. Molecules 2010; 15(6), 3887–3904.
13. Frydrych M., Bartošová L., Florián T., Nečas J., Bartošíková L., Kramář J., Mokřý P., Brunclík V. Influence of new ultrashort-acting beta-adrenergic blockers on systolic blood pressure in rats. Acta Vet. Brno 2004; 73, 181–185.
14. Tengler J., Stropnický O. Léčiva s řízeným metabolismem a retrometabolický design léčiv. Chem. Listy 2014; 108, 25–31.
15. Bartošová L., Frydrych M., Huláková G., Beránková K., Strnadová V., Mokřý P., Brunclík V., Kolevská J., Bébarová M. Efficacy of newly synthesized 44bu ultrashort-acting beta-adrenergic antagonist to isoprenaline-induced tachycardia – comparison with esmolol. Acta Vet. Brno 2004; 73, 171–179.
16. Poirier L., Lacourcière Y. The evolving role of adrenergic receptor blockers in managing hypertension. Canadian Journal of Cardiology 2012; 28, 334–340.
17. Bartošová L., Novak F., Bebarová M., Frydrych M., Brunclík V., Opatřilová R., Kolevská J., Mokřý P., Kollár P., Strnadová V., Suchý P. Antiarrhythmic effect of newly synthesized compound 44Bu on model of aconitine-induced arrhythmia – Compared to lidocaine. European Journal of Pharmacology 2007; 575, 1–3, 127–133.
18. Basgut B., Kayki G., Bartošová L., Ozacka I., Seymen A., Kandilci H., Ugur M., Turan B., Ozelikay T. Cardioprotective effects of 44Bu, a newly synthesized compound, in rat heart subjected to ischemia/reperfusion injury. European Journal of Pharmacology 2010; 640, 117–123.
19. Marik P. E., Varon J. Perioperative hypertension: a review of current and emerging therapeutic agents. Journal of Clinical Anesthesia 2009; 21, 220–229.
20. Potter P. M., Wadkins R. M. Carboxylesterases – detoxifying enzymes and targets for drug therapy. Current Medicinal Chemistry 2006; 13, 1045–1054.
21. Gorczyński R. J. Basic pharmacology of esmolol. American Journal of Cardiology 1985; 56, F3–F13.
22. Tengler J., Kapustíková I., Stropnický O., Mokřý P., Oravec M., Csöllei J., Jampílek J. Synthesis of new (arylcarbonyloxy) aminopropanol derivatives and the determination of their physico-chemical properties. Central European Journal of Chemistry 2013; 11, 1757–1767.
23. Mokřý P., Kolísková M., Pavlica J., Tengler J., Csöllei J. Stereoselektivní syntéza arylkarbonyloxyaminopropanolů. 38. konference Syntéza a analýza léčiv. sborník Hradec Králové: 2009; p91, 153.