

nevýhoda je, že pri dlhej dobe stánia cesta pod vplyvom mikroorganizmov v múke vzniknú také nežiadúce pochody, ktoré vôbec neprídu do úvahy v omnoho kratšej dobe vedenia cest v pekárnach. Bolo by teda žiadúce nájsť metódu, ktorou by sme v dobe oveľa kratšej, mohli previesť charakterizovanie pečivosti pšeničných múk.

Viac okolnosti dokazuje, že je to možné. Odôvodnenie tohoto optimizmu by vyžadovalo ďalší článok, v ktorom by sme sa mali bližšie oboznámiť so spomenutými grafikónmi. Úfame, že na základe doterajších predbežných skúšok podložíme tento optimizmus novými výsledkami.

Oprava: na obraze č. 2. boly vynechané tieto údaje:

A.) Konzistencia; — B.) doba bobtnania potrebná, aby cesto dosiahlo 500 bodov konzistencie; — C.) stabilita cesta, t. j. doba, dokiaľ cesto udrží 500 bodov konzistencie; — D.) šírka pásma; — E.) zmäknutie cesta, t. j. klesnutie konzistencie cesta behom 15 minút od 500 (na obrázku je mylne udané 400).

Výskumný ústav priemyslu výživy, Bratislava.

Komplexná látka v terapii železom

M. CHYLÍK J. TAMCHYNA

Železo je jedným z nezbytných prvkov pre organizmus a náprík tomu, že je používané už niekoľko storočí na liečenie chudokrevnosti, panovala až do nedávnej doby o jeho skutočnom terapeutickom význame značná nedôvera. Neznalosť rezorbčných pomerov železa, z nej vznikajúci nesprávny názor na formy podávania a konečne neistota, spôsobená nepresným rozoznávaním pôvodu a druhu rôznych foriem anaemií, boly pravou príčinou tejto nedôvery.

Skoro každý žijúci organizmus obsahuje železo. Je nielen súčasťou haemoglobínu, ktorý obsahuje najväčšiu časť železa z jeho celkového množstva v organizme, ale i protoplazma jednotlivých buniek má železo. V krvi samotnej je železo vedľa haemoglobínu tiež v krvnej plazme, ktorá obsahuje priemerne 100—150% železa vo väzbe inej, ako ho viaže haemoglobín. Železo sa ďalej zúčastňuje v niektorých enzymatických dejoch ako potrebná súčasť rozmanitých biokatalyzátorov látkovej výmeny (napr. cytochrom).

Telo dospelého človeka obsahuje 3 až 5 gr. železa, z čoho viac ako polovina 2,5 až 3 gr. je železo viazané na haemoglobín. V krvi samotnej potom koluje ešte 4 až 5 mg železa viazaného na globulín, ktoré dnes zpravidla označujeme ako transportné železo. Vlastné depot železa v organizme činí pravdepodobne 1—1,5 gr. železa a je lokalizované menovite v jätách, slezine a kostnej dreni. Tieto rezervy železa môžu byť mobilizované ak vznikne v organizme akútna zvýšená potreba tohto prvku. Malé množstvo železa je ešte prítomné v tkaniach a označuje sa zpravidla ako parenchymatózne železo. O funkcii a účelu tohto železa nie je však dosiaľ

jasných predstáv, isté je len, že nemôže byť odtiaľ mobilizované. Tak napr. železo v myoglobíne nemá povahu depotného železa.

U zdravých dospelých ľudí nedochádza k nijakému výslovnému vylučovaniu železa. Ako sa zdá, nečiní denná strata viac, ako 0,8—1,0 mg železa a asi taká je aj skutočná denná potreba tohto prvku. Tieto množstvá sú tiež priemerne denne z potravy resorbované a resorbcia stúpa len vtedy, ak je zvýšená skutočná potreba (napr. po krvácaní, menštruácii a pod.) Zaujímavé v tomto smere sú pokusy s rádioaktívnym železom (Hahn 1940), kde sa podarilo dokázať, že u zdravých psov dochádza len k nepatrnej resorbci; u anaemických psov je potom resorbcia silne zvýšená. Tu dochádza ku vstrebaniu veľkých množstiev, ktoré je možno rádioaktívnym meraním už po niekoľko hodinách (cca 4 hod.) dokázať v séru v spomenutých železnatých depách a dokonca v krvných telieskach.

Iba po parenterálnom podaní železa sú pomery trochu iné. Tu možno zistiť nepatrné vylučovanie železa močom, pravda, v miere, ktorá predstavuje menej ako desatinu celkove podaného množstva.

Heubner (1912) bol prvým, ktorý upozornil z hľadiska rezorbčného na dôležitosť ferro-solí a neskoršie potom Alder (1920) a Meulengracht (1923) súhlasne zistili, že terapeuticky dôležité je podávanie pomerne vysokých dávok. Až Starkestein v prácach od roku 1926 experimentálne dokázal mimoriadny terapeutický význam ferro-solí a od tejto doby v rade klasických prác boli potom výsledky Starkesteinove potvrdené. V princípe ide o jednoduché chemické reakcie medzi hydrolytickým štepením ferro-solí a ferri-solí.

Ferri-solí sú totiž v roztoku silne hydrolyticky rozštepené a roztoky reagujú kyslo. V prostredí neutrálnom, či dokonca slabo alkalickom v organizme z ferri-solí sa železo sráža ako ferrihydroxyd či už vo forme kolloidnej, alebo vyvločkovanej. S bielkovinami tvoria ferro-ionty nerozpustné srazeniny, čo znamená, že ferri-solí pôsobia vlastne adstringentným vplyvom a už z tohto dôvodu ťažko možno ich jednoduchú resorbciu v organizme predpokladať.

Ferrosolí sú len slabo hydrolyticky rozštepené a ich roztoky reagujú skoro neutrálne. Difundujú snadno membránami a netvoria ďalej s bielkovinami nerozpustné látky, nepôsobia adstringentne. Sú teda predurčené k tomu, aby ich resorbcia dobre prebiehala. Jednoduché ferrosolí podliehajú však snadno oxydácii, ktorých rýchlosť je odvislá od druhu kyseliny, na ktorú sú ferro-ionty viazané. Najrýchlejšie sa oxydujú soli jednoduchých organických kyselín (napr. ferro-acetát), pomalšie anorganické (sulfátmenovite chlorid). Je zaujímavé, že tieto relatívne jednoduché vzťahy boli poznané až v nedávnej dobe. Niektoré cukry a uhlohydráty redukujú totiž v gastrointestinálnom trakte ferri-ionty vo ferro-ionty a tak je vlastne prítomnosťou týchto látok umožnená nepravidelná resorbcia. Ako sa zdá, je v tomto smere tiež celkom dobre účinná riedka jemná kaša z chleba.

Ak má teda v organizme dôjsť v gastrointestinálnom trakte k resorbcii železa, je to možné prakticky len vo forme ferro-iontov. Podmienky pre splnenie tohto cieľa v zažívačom trakte sú však také, že mnoho perorálne podaných, železo obsahujúcich preparátov, je resorbovateľných vo veľmi rôznej kvantitatívnej miere. Tak ferrisoli musia byť v gastrointestinálnom trakte najprv redukované na ferrosoli, zatiaľ čo slúčeniny dvojmocného železa nemenia pri resorbcii svoj oxydačný stupeň. Preto resorbcia ferrosolí začína už čiastočne v žalúdku, v hlavnej miere pokračuje v duodenu a to preto, že je vlastne neodvislá od produkcie žalúdočnej kyseliny solnej, alebo od kyslosti žalúdočnej šťavy vôbec. Keďže v anaemiách je obsah kyseliny solnej v žalúdočnej šťave a jej sekrécii často zmenšený, dochádza k anacidite a znalosť tejto okolnosti je zásadne dôležitá.

V terapii veľmi často používané elementárne železo vo forme ferrum reduktum musí kyselina solná v žalúdočnej šťave rozpustiť na ferrochlorid, aby došlo k resorbcii. Prirodzene, čím viac podáme elementárneho železa a čím vyššia je vlastná kyslosť žalúdočnej šťavy, tým uspokojujúcejšie prebieha resorbcia. Vždy však veľké množstvo perorálne podaného metalického železa zostáva organizmom nezužitkované. A ak nie je dostatok kyseliny solnej, nie je resorbované vôbec.

Naproti tomu rozpustné ferri-soli nie sú ako také resorbované vôbec. Po ich podaní časť vytvorí nerozpustné slúčeniny s bielkovinami v žalúdočnom trakte a len malá časť je redukovaná prítomnými uhľohydrátmi na ferrosol; táto sa potom resorbuje. Redukcia, ale predpokladá dostatočnú kyslosť a preto pri achyliach je resorbcia veľmi zmenšená ba i znemožnená.

Zaujímavú kapitolu v resorbcii železo obsahujúcich látok tvorí komplexne viazané železo v haemínu. Tieto látky boli totiž v minulosti používané, lebo sa predpokladalo, že ako složka haemoglobínu sú pre organizmus zvlášť vhodné. Komplexná väzba železa je tu však tak silná, že nedochádza k resorbcii vôbec, lebo i tu musia byť najprv uvoľnené ferro-ionty z komplexnej väzby, aby mohli nastať vstrebávanie. Uvoľnenie železa z tejto komplexnej väzby je možné len varam s koncentrovanou kyselinou solnou, čo prirodzene nie je v gastrointestinálnom trakte možné, a preto tieto látky opúšťajú organizmus tak, ako mu boli podané.

Je jasné, že po poznaní týchto pomerov vzrástla ako samozrejímavá snaha používať v terapii len tie slúčeniny železa, kde sú splnené hlavné podmienky ich uspokojivej resorbcie. Tak Reimann a Fritsch (1939 a v neskorších rokoch) podrobili terapeutickému zhodnoteniu rôzne, železo obsahujúce preparáty a v shode s vyššie vytýčenými okolnosťami preukázali, že väčšina z nich má síce terapeutický význam, ale s veľkými kvantitatívnymi rozdielmi vlastného terapeutického pôsobenia. Ferrochlorid v dávke 0.1 gr pro die sa ukázal byť najúčelnejší, zatiaľ čo ostatné soli a ferrum

reductum pôsobia nepatrne a u prípadov s achyloou nepôsobia vôbec. Pri hypochromných anaemiách je totiž možné obdobne ako u terapie perniciózneho anaemie pečenoými extraktami, presne sledovať terapeutický výsledok. Najprv stúpa počet reticulocytov v krvi a to už pri účinnej terapii po 4—6 dňoch; za 9—12 dní sa docieľ maximum. Súčasne stúpa obsah haemoglobínu. Keilmeyer a Koch (1940) dokázali, že obsah transportného železa séra u ľudí po dodaní ferro soli rýchle stúpa; u prípadov s achýliou však po dodaní elementárneho železa alebo ferro soli, buď vôbec nestúpa, alebo len celkom nepatrne. Takto experimentálne podložené základné podmienky pre terapeutické zhodnotenie železných slúčením v ich indikačnom sektore dávajú možnosť ďalšiemu usmernenému vývinu. Je jasné, že vedúcou snahou musí tu byť možnosť, podávať za účelom terapeutickým také slúčeniny železa, ktoré sa vyznačujú konštantnosťou pôsobenia a rovnomernosťou resorbcie za najrôznejších podmienok. Že tu môže ísť len o stabilnú formu ferrosolí, je viac než prirodzené.

Odhladnime teraz od rôznych foriem podvojných solí, ktorých bohatý výber nevedel v minulých dobách žiaden z týchto látok priniesť zvláštneho terapeutického významu. Musíme si potom priznať, že u ostatných látok hlavným cieľom bola snaha o spoľahlivú štabilizáciu dvojmocenej formy železa. A nie je pochyby o tom, že sa tu urobil značný pokrok a konštantnosť terapeutických výsledkov sa tiež značne zlepšila. Napríklad mnoho pozornosti a právom sa venovalo železnatej soli ascorbovej kyseliny, ktorá si vydobila oprávnené miesto v terapii. I ferrolactobionát splnil mnohé terapeutické požiadavky.

Obrátili sme svoju pozornosť k tejto otázke z trochu iného hľadiska. Pri mnohých systematických pokusoch o vyhľadanie vhodného aniontu ferrosolí, ktorá by bola z hľadiska oxydačných vplyvov stála a snadno uvoľňovala terapeuticky účinné ferroionty, sme si uvedomili, že jedine také vnútorné komplexné soli, kde niet pre oxydáciu „voľných“ valencií, môžu byť terapeuticky zaujímavé. A tu bolo treba pokúsiť sa o také riešenie, kde by sa komplexný aniont mohol účastniť svojimi vlastnými farmakodynamickými vlastnosťami nie len resorbčného pochođu, ale i terapeuticky spolupôobil k účelnému rozvinutiu antianaemického pôsobenia železa v jeho presne ohraničenom indikačnom okruhu.

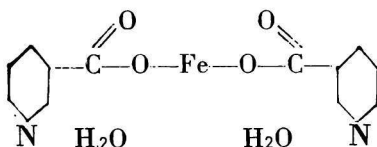
Vedení touto myšlienkou sme si uvedomili, že nikotinová kyselina a jej amid sú bezpodmienečne nutné v živom organizme k tvorbe haemínu. Pri jej nedostatku dochádza k poruchám látkovej výmeny, k porphyrinurii a k stratám železa, čo je len dôkazom toho, že syntéza haemoglobínu prebieha za týchto okolností abnormálne. Poruchy látkovej výmeny v prípadoch nedostatku nikotinovej kyseliny alebo jej amidu sú však ešte hlbšieho rázu. Vedľa porušenia normálnej tvorby haemoglobínu dochádza k nedostatočnému využitiu bielkovín z potravy, menovite bielkovín rastlinného pôvodu. Konečne sme si uvedomili, že použitie

týchto látok pri terapii gastrických a duodenálnych vredov má práve svoj pôvod vo zvýšení motility zažívacieho traktu a vo zvýšení tonu žalúdka, čo možno snadno roentgenoskopicky dokázať. Konečne samotná kyselina nikotinová spôsobuje dilatáciu periférnych kapilár, čo zdôrazňujú tiež mnohí autori pri jej použití v gastroenterológii.

Zdalo sa nám teda zaujímavým, pokúsiť sa o to, či je možné túto pripraviť a aké vlastnosti má ferrosol nikotinovej kyseliny. Skutočne sa podarilo nájsť reakčné podmienky na prípravu tejto látky v čistom stave a po chemickej stránke sa látka ukázala tak zaujímavou, že bola podrobená ďalšiemu zhodnoteniu.

Ferronikotinát alebo nikotinan železnatý (železnatá soľ kyseliny β -pyridin karbomovej) je látka kryštalická, na vzduchu neobmedzene stála, veľmi slabo svetlo-zelenožltá zafarbená. Jej rozpustnosť je pomerne malá, je úplne bez chuti.

Ferronikotinát krystaluje s dvoma molekulami vody, ktoré stráca len sušením pri teplote 110°C . Javí vyslovene charakter vnútorného komplexnej soli, pravdepodobne tohto štruktúrneho vzorca:



Nikotiňan železnatý.

Jak elementárne analýzy, tak i polarografické stanovenie nikotinovej kyseliny, možné až po rozložení látky varom v zriedenej HCl, odpovedá tomuto vzorcu. Len tak možno dobre vysvetliť jej veľkú stálosť proti oxidačným vplyvom, lebo všetkých 6 valencií železa je tu obsadené. Akonáhle sa čistá kryštalická látka sušením za vysokej teploty zbaví kryštalickej vody, ihneď klesá stálosť tejto novej slúčeniny. Jej komplexný charakter potvrdzuje tiež niekoľko vlastností chemických. Tak srážanie hydroxydu železnatého ěpavkom, je možno až po ďalšom povarení a podobne.

Akonáhle bola dokázaná chemická stálosť a vhodné iné vlastnosti, o ktorých sa podá referát na inom mieste, pokúsili sme sa dokázať upotrebitelnosť tejto látky pre účele terapeutické. Jej toxicita je tak malá, že možno králikom v pokuse, ktorý trval 10 dní, podávať trikrát denne jednotlivé dávky 0,025 gr na 1 kg váhy. Naši králici za desať dní trvania pokusu bez konštatovania sebemenších zmien spotrebovali každý cez 1,5 gr látky, čo je tolerancia viac ako postačujúca.

Ako je známe, nemožno dobre po perorálnom podávaní na králikoch zistiť dilatačný vplyv nikotinovej kyseliny na periférne kapiláry. Preto sme sa sami pokúsili zistiť, či po podaní ferronikotinátu sa dostavuje a ukázalo sa, že po perorálnej dávke prie-

merne vyššej ako 0,3 gr sa objaví pocit slabého svrbenia vo vlasoch, ktorý pri vyšších dávkach sa rozšíri a súhlasne podobá ostatným typickým účinkom nikotinovej kyseliny.

Po tejto orientácii zvolili sme pokus na stanovenie resorbcie železa na krysiach a pre srovnanie zvolili sme čistý, čerstvo prekryštalovaný ferrochlorid a citrát železito-amonný. Mladé krysy vo veku 4—5 týždňov a váhe 37—43 gr boli oddelene chované vo výhradne sklenených vysokých nádobách na železa prostej vate denne vymieňanej. Potrava bola podávaná výhradne v sklenených nádobách a pre pitie bola podávaná voda preskúšaná na obsah železa, ktoré neobsahovala. Potrava bola výhradne kravské mlieko a to trvale čerstvé od tejže dojnice. Iná strava nebola krysiam vôbec podávaná. Zvieratá dobre prosperovali, pribúdaly na váhe, až po 20 dňoch sa objavily prvé príznaky hypochromnej anaemie.

Pred začiatkom pokusu robili hodnoty haemoglobínu priemerné okolo 10% haemoglobínu. Po 24 dňoch trvania pokusu klesly tieto hodnoty na 4—4,5% haemoglobínu. Teraz boli zvieratá v počte 25 kusov rozdelené na 3 kategórie. Prvá skupina 10 zvierat dostávala denne do mlieka tak vysokú dávku ferrochloridu, aby obsahovala 2,5 mg Fe denne, druhá skupina 10 zvierat dostávala denne 2,5 mg Fe vo forme ferrownikotinátu a tretia skupina 5 zvierat dostávala denne 2,5 mg Fe ako citrát železito amonný. Všetky skupiny boli ďalej živé mliekom ako pred zahájením podávania. Obsah haemoglobínu bol skúšaný po prvých 2 dňoch, neskoršie vždy po 4 dňoch. Výsledok ukazuje tabuľka.

Vzostup haemoglobínu po dennej dávke 2,5 mg Fe.

Podávaná látka	Počet zvierat	Hodnoty haemoglobínu na začiatku podávania	Počet zvierat, u ktorých hodnota haemoglobínu stúpila na 10% po			
			2 dňoch	6 dňoch	10 dňoch	14 dňoch
Ferrownikotinát	10	4—4,5	(1)	8	10	—
Ferrochlorid	10	4—4,5	—	2	8	10
Citrát železito-amonný	5	4—4,5	—	—	—	2

Pri srovnaní výsledkov, ktoré u citráte železito-amonného nijak neprekvapujú, je zaujímavé rýchle nasadenie účinku ferrownikotinátu, čo jedine možno pripísať komplexnému amiontu.

Nie je úkolom tohto pojednania zaoberať sa s ďalšími skúsenosťami s ferronikotínátom, ktorý pod menom Nicofer je zavedený do terapie. To sa urobí na miestach iných — povolanejšou klinickou kritikou.

Komplexný charakter ferronikotínátu sa prejavuje ešte iným zaujímavým spôsobom. Ukázalo sa totiž, že so slabými organickými oxykyselinami, ako napr. s kyselinou vínou, citrónovou, jablňou, ascorbovou či glukonovou je možno pripraviť v pomere 1 mol. ferronikotínátu na 1 mol. organickej kyseliny, novú, vo vode dobre rozpustnú slúčeninu. Bohužiaľ nemožno tieto slúčeniny pripraviť v kryštalickom stave. V pevnom stave po odparení vo vákuu javí každá šupinkovitý amorfný charakter. V roztoku však javia tieto látky vlastnosti komplexných solí. Tak napr. nie je možné z ich roztokov vysrážať kyselinou uhličitou uhličitou železnatý; pôsobením čpavku nastáva len, po dlhšej dobe a za varu srážanie hydroxydu železnatého; roztoky sú stále voči oxydačným vplyvom; polarografické stanovenie nikotinovej kyseliny je možné až po rozložení soli varom s kyselinou soľnou.

Ako sa zdá, živé organizmy ich znášajú dobre. Tak králik pri intravenóznom podaní znáša bezvadne 0,2 g na 1 kg telesnej váhy v jedinej dávke a túto dávku je možné behom toho dňa aj opakovať. Bohužiaľ nehodia sa tieto látky pre parenterálne podávanie a ich terapeutické využitie je možné iba perorálne. I tu obdobne ako čistý ferronikotínát vynikajú naprosto bezchuťosťou, čo je u železnej soli dôležitou okolnosťou.

Dovolili sme si uviesť dôvody ku terapeutickému zúžitkovaniu ferronikotínátu ako príklad, kde pomerne jednoduchá chemická látka z hľadiska farmakodynamického účelne vybudovaná môže priniesť novú zlepšenú formu medikamentóznej terapie.

S ú h r n.

Po stručnom náčrte dnešných názorov na perorálne podávanie železnatých preparátov boli opísané pre terapiu dôležité vlastnosti novej soli kyseliny nikotinovej a to ferronikotínátu. Táto látka, veľmi stála proti oxydačným vplyvom, javí charakter vnútornne-komplexnej soli a splňuje základné podmienky pre perorálnu terapiu dvojmocným železom. K srovnaniu s inými doposiaľ všeobecne užívanými látkami javí pri zvieracom pokuse neobyčajne rýchle nasadenie terapeutického pôsobenia, stanovené meraním zvýšeného obsahu haemoglobínu pri experimentálne vyvolanej anemii. Tiež snášanlivosť ferronikotínátu je veľmi priaznivá a toxicita skoro žiadna. Vedľa čistého ferronikotínátu, podávaného pre terapeutické účely v pevnej forme, je možné pre podávanie vo forme roztokov previesť ferronikotínát do roztoku účinkom organických oxykyselín, ako napr. vínou, citrónovou, ascorbovou a pod. Aj tieto roztoky sa dobre znášajú a sú stále proti oxydačným vplyvom.