

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Tereza Hradecká

Školitel: PharmDr. Vokřál Ivan, Ph.D.

Perorální podávání léčiv je v současnosti nejběžnější a nejpohodlnější způsob aplikace léčiv. Většina takto podaných léčiv se absorbuje ve střevě a následně proniká do systémové cirkulace. Absorpce léčiv může být ve střevě ovlivňována řadou faktorů. Mezi faktory ovlivňující vstřebávání léčiv patří například efluxní transportéry nebo biotransformační enzymy. V současnosti je asi nejvíce prostudovaným střevním transportérem P-glykoprotein (P-gp), který je schopen transportovat širokou škálu látek zpět do lumen střeva. Dalším faktorem ovlivňujícím vstřebávání léčiv je střevní metabolismus, který v první fázi probíhá často prostřednictvím enzymů z rodiny cytochromu P450, přičemž nejvíce léčiv je metabolizováno prostřednictvím CYP3A4, který je ve střevě také široce zastoupen.

Aktivita efluxních transportérů i biotransformačních enzymů může být některými léčivy snížena (inhibice), nebo naopak zvýšena (indukce). To následně může vést k celé řadě lékových interakcí. Možné farmakokinetické důsledky indukce enzymu nebo transportéru závisí na konkrétní lokalizaci. Předpokládá se, že indukce střevního P-gp může výrazně snižovat biologickou dostupnost léčiv. Indukce biotransformačních enzymů lokalizovaných ve střevě pak přispívá k rychlejší pre-systémové eliminaci léčiv. V obou případech tato indukce vede ke snížené biologické dostupnosti perorálně podávaných léků, což může mít za následek snížení, nebo ztrátu účinku.

V terapii u HIV pozitivních pacientů je používána převážně kombinace dvou až tří anti-retrovirotik. Anti-retrovirotika jsou často substráty, induktory nebo inhibitory CYP3A4 nebo P-gp, což zvyšuje potenciál pro lékové interakce. Vzhledem k efektivitě léčby a stárnutí HIV pozitivní populace, mají nemocní často další komorbidity vedoucí k polyfarmakoterapii, která riziko těchto lékových interakcí zvyšuje. V rámci řešení diplomové práce jsem se zaměřila na studium indukčního potenciálu dvou anti-retrovirotik, darunaviru a atazanaviru, na expresi *ABCB1*, *CYP3A4* a vybraných

intracelulárních receptorů ve střevní bariéře. Studie byla provedena na *ex vivo* modelu ultratenkých řezů připravených z lidského jejunu. Tyto řezy byly inkubovány po dobu 12, 24 a 48 hodin. Kromě exprese jsme posuzovali vliv léčiv na životnost střevních řezů a ověřovali jsme také na funkci ABCB1 za použití modelového substrátu rhodaminu123 (RHD123).

Dle naměřených koncentrací ATP jsme zjistili, že studované látky neměly vliv na životnost tkáně. U obou léčiv byla potvrzena signifikantně zvýšená exprese genů pro *CYP3A4* i *ABCB1*. Změnu exprese intracelulárních receptorů jsme neprokázali. Studie nepotvrdila vliv na zvýšenou funkci ABCB1 za použití modelového substrátu RHD123.