

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Študentka: Ivana Lukáčová

Školiteľ: PharmDr. Vokřál Ivan, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Studium interakcií betrixabanu s antiretrovirotiky na modeli střevní bariéry

Perorálne užívanie liečivých prípravkov je pre pacienta praktickou a jednoduchou voľbou, ktorá zabezpečuje vysokú adhérenciu k liečbe a aj vďaka tomu je najčastejšie využívanou liekovou formou. V prevažnej väčšine tieto liečivá po perorálnom podaní prenikajú cez črevnú bariéru a práve v tomto mieste môže vznikáť mnoho klinicky významných liekových interakcií. Na to, či sa účinok prejaví alebo naopak nie, má dosah niekoľko determinantov vrátane membránových transportných systémov. Najviac pozorovaným a študovaným transportérom z nadrodiny ABC transportérov v tenkom čreve je bezpochyby P-glykoproteín (P-gp). Funguje ako efluxná pumpa zabraňujúca prestupu xenobiotík, vrátane liečiv, do systémového obehu, čím chráni organizmus a vytvára tak bariéru pred možným toxickým efektom látok. Priamo-pôsobiaci antikoagulans betrixaban je substrátom P-gp v črevnej bariére, a preto súčasné podanie s liečivami inhibujúcimi alebo indukujúcimi tento transportér, môže meniť jeho expozíciu v krvnom obehu i výsledný klinický efekt. K takýmto interakciám môže dochádzať aj u HIV pacientov, ktorí celoživotne užívajú antiretrovirálnu terapiu konkomitantne s tromboprolifaktickými antikoagulanciami z dôvodu vysokého rizika rozvoja venózneho trombozy.

Táto diplomová práca sa zaoberá štúdiom interakcií antikoagulancia betrixabanu s antiretrovirotikom darunavirom (inhibítorom aj induktorom P-gp) zo skupiny proteázových inhibítorov na modeli črevnej bariéry, konkrétne využitím ultratenkých tkanivových rezov ľudského čreva pripravených z *jejuna*. Interakcie darunaviru a betrixabanu boli študované ako na úrovni inhibície, tak aj indukcie. Z výsledkov inhibičnej štúdie (dvojhodinová inkubácia rezov) vyplýva, že darunavir (100  $\mu\text{M}$ ) signifikantne inhibuje transport betrixabanu (10  $\mu\text{M}$ ) v tkanivových rezoch prostredníctvom efluxných transportérov cez črevnú bariéru. Nárast akumulácie betrixabanu bol oproti neinhibovanej kontrole v priemere takmer dvojnásobný

(208 %). Zaznamenaný inhibičný vplyv darunaviru bol ešte vyšší v porovnaní s použitím modelového inhibítora CP-100356 (2  $\mu\text{M}$ ), kde sme pozorovali zvýšenie akumulácie v priemere na 162 % v porovnaní s kontrolou. Oproti tomu, výsledky z indukčnej štúdie (24- a 48-hodinová expozícia rezov darunavirom (50  $\mu\text{M}$ )) nepriniesli signifikantný pozorovateľný vplyv v podobe zvýšeného efluxu a zníženej koncentrácie betrixabanu v črevných rezoch. Pri dlhodobej expozícii liečivom darunavir, ktorá nastáva pri chronickom užívaní liečiv u HIV pacientov, sa nám indukčný potenciál darunaviru na expresiu P-gp na modeli ľudských tkanivových črevných rezov potvrdiť nepodarilo.