

Abstrakt

Přechod substancí mezi krevním řečištěm a centrálním nervovým systémem (CNS) je regulován hematoencefalickou bariérou (HEB). Malé, lipofilní molekuly jako jsou oxid uhličitý, kyslík nebo etanol mohou procházet přes HEB pomocí pasivní, transcelulární difuze. Naproti tomu schopnost paracelulárního přechodu hydrofilních látek je omezena intercelulárními tight junctions. Díky doprovodným transportním systémům je HEB schopna specificky regulovat transport substancí (např. živin) (Ballabh et al., 2004).

Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) jsou v dnešní době hojně užívaná po celém světě, ale prozatím je jen málo známo o jejich schopnosti procházet přes HEB. Vyvoláváním nežádoucích účinků v CNS, mezi ně počítaje např. bolesti hlavy, závratě nebo ospalost, NSAIDs vzbudily zájem o bližší prozkoumání jejich transportních mechanismů (pro naše studie vybrané látky: celecoxib, diklofenak, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, piroxikam a tenoxikam).

Studie byly provedeny jak jednotlivé tak skupinové, s použitím jedné nebo více substancí současně. K pokusům byl používán *in vitro* model hematoencefalické bariéry vytvořený pomocí humánní buněčné linie ECV304. Protože buněčná vrstva byla pokaždé značně variabilní, byly přidávány vnitřní standardy – diazepam a carboxyfluorescein – a ve vztahu k nim byla data průchodnosti jednotlivých substancí normalizována.

Na základě našich studií bylo potvrzeno, že přechod ibuprofenu a diklofenaku před HEB je silně závislý na jejich volné frakci v plazmě. Srovnání s jinými studiemi provedenými na buněčné linii Caco-2 poukázaly na vztah mezi neznámým efluxním systémem a omezeným vstupem ibuprofenu do mozku. Carboxyfluorescein sloužící jako paracelulární marker vykazoval interakce s několika substancemi (ibuprofen, diklofenak) a proto není příliš ideálním vnitřním standardem. Přídavek blokátoru transportních systémů probenecidu nevykázal žádný vliv na přenos ibuprofenu, ale výrazně omezil transport tenoxikamu. Také druhý použitý inhibitor verapamil odhalil možný vztah k celecoxibu. Celkově naše poznatky naznačují, že transport ibuprofenu, diklofenaku, carboxyfluoresceinu, tenoxikamu a celecoxibu je podporován zatím stále ještě neznámým transportním mechanismem.

Mimo jiné získané výsledky vypovídají o vztahu mezi rozdílnými koeficienty permeability a výskytem nežádoucích účinků na CNS jednotlivých látek. Tím lze do budoucna pomoci při usměrňování dalšího vývoje NSAIDs.