

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidátka: Mgr. Zuzana Ptáčková

Školitel: prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Název dizertační práce: Interakce antiretrovirotik s lékovými efluxními transportéry a jejich vliv na transplacentární farmakokinetiku

Prevence přenosu viru HIV z matky na dítě je založená na podávání kombinované antiretrovirální léčby a to ideálně po dobu celého těhotenství. Jedním z mechanismů profylaktického působení antiretrovirotik je jejich přítomnost ve fetální cirkulaci, což však může být zároveň spojeno s nepříznivými účinky na vyvíjející se plod. Pro optimalizaci léčebné strategie i minimalizaci rizik spojených s léčbou HIV pozitivních těhotných žen je důležitá podrobná znalost všech faktorů ovlivňujících přestup antiretrovirotik z matky k plodu přes placentární bariéru.

Náplní této práce bylo zjistit, zda v transplacentární farmakokinetice vybraných léčiv hrají úlohu lékové efluxní transportéry, o kterých je známo, že svou činností chrání plod před působením cizorodých látek. S pomocí použitých *in vitro*, *in vivo*, *in situ* a *ex vivo* metodik jsme zhodnotili míru vlivu lékových efluxních transportérů na distribuci vybraných léčiv mezi matkou a plodem.

U léčiv zidovudinu, abakaviru a tenofoviru disoproxil fumarátu jsme potvrdili a v některých případech jako první popsali, že vykazují chování substrátů placentárních ABCB1 a ABCG2 transportérů. V případě abakaviru a zidovudinu však pasivní difúze a/nebo účast jiných transportérů napomáhá k distribuci těchto léčiv do plodu. Naproti tomu transplacentární přestup léčiva lamivudinu ani parentní látky tenofoviru není činností ABC efluxních transportérů ovlivněn. Dále jsme zjistili, že dlouhodobá aplikace tenofoviru a emtricitabinu

březím potkanům nevede k ovlivnění exprese hlavních ABC transportérů ve vybraných orgánech plodu ani matky.

Prezentované výsledky přispívají k celkovému obrazu problematiky transplacentárního přestupu antiretrovirotik. Mají svůj význam při sestavování terapie HIV pozitivních žen, hodnocení faktorů ovlivňujících bezpečnost a účinnost profylaxe léčebných režimů a poukazují na možnosti lékových interakcí jednotlivých antiretrovirotik.