

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Josef Řezníček

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

Konzultant: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Název dizertační práce: Interakce antiretrovirotik s lékovými transportéry; vliv na farmakokinetiku

Nynější farmakoterapie HIV pozitivních pacientů v západním světě spočívá převážně v současném podávání tří nebo více antiretrovirotik z různých farmakoterapeutických skupin, tzv. kombinovaná antiretrovirální terapie (cART). Pomocí tohoto přístupu je dosaženo výrazného snížení virové zátěže, oddálení propuknutí virové rezistence a prodloužení účinnosti terapie. Použití cART však často vede ke vzniku lékových interakcí, které mohou mít za následek sub- nebo supraterapeutické koncentrace léčiv v organismu s následným selháním léčby, případně projevy toxicity. Velký vliv na vznik lékových interakcí mají lékové transportéry, které jsou exprimovány v řadě tkání lidského organismu. Znalost interakcí jednotlivých antiretrovirálních látek s lékovými transportéry je tedy důležitá k zajištění bezpečné a účinné terapie HIV infekce.

Náplní předkládané dizertační práce bylo studium interakcí léčiv používaných v kombinované antiretrovirální terapii s vybranými ABC a SLC lékovými transportéry. Při studiu jsme se dále zaměřili na roli studovaných transportérů v ovlivnění farmakokinetiky vybraných antiretrovirotik a na riziko vzájemného ovlivnění léčiv. Pro řešení projektu jsme použili řadu zavedených experimentálních metodik jako *in vitro* akumulární a transportní experimenty na buněčných liniích exprimujících ABC nebo SLC transportéry, *in situ* metodu duálně perfundované potkaní placenty a *in vivo* farmakokinetické experimenty na samcích potkanů kmene Wistar.

Pomocí *in vitro* studií jsme popsali, že emtricitabin, nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI), je substrátem MATE1, nicméně bez afinity k OCT1, OCT2, P-gp, BCRP

nebo MRP2 transportním proteinům. Oproti tomu transport NRTI lamivudinu je zajišťován jak OCT tak MATE1 transportéry. Tato interakce pravděpodobně neovlivňuje významně transport lamivudinu přes placentu, nicméně je zodpovědná za aktivní tubulární exkreci lamivudinu do moči. Nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI) efavirenz byl v další části naší studie popsán jako silný inhibitor OCT1, OCT2, MATE1 a MRP2 schopný významně snížit renální clearance lamivudinu *in vivo* u potkanů a zvýšit akumulaci tohoto antiretrovirotika v ledvinné tkáni.

Dále jsme prokázali, že NNRTI nové generace, etravirin, je schopný inhibicí placentárního BCRP zvyšovat přestup tenofovir disoproxil fumarátu (TDF) přes placentu z matky do plodu. Odhalili jsme také, že další látka z této skupiny, rilpivirin, je silným inhibitorem P-gp a BCRP transportérů, avšak neovlivňuje transportní funkci MRP2, OCT1, OCT2 ani MATE1. Inhibicí střevních P-gp a BCRP zvyšuje rilpivirin biologickou dostupnost současně podaného NRTI abakaviru.

Publikované výsledky významně rozšiřují současné znalosti ohledně interakcí antiretrovirotik s lékovými transportéry a objasňují mechanismy ovlivnění absorpce, eliminace i distribuce současně podaných léčiv v rámci cART. Tyto poznatky mohou přispět k efektivnější a bezpečnější terapii HIV pozitivních pacientů.