

Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

Katedra chemie

**Léčiva s aktivním nebo facilitovaným transportem přes
hematoencefalickou bariéru**

Bakalářská práce

Autor:	Markéta Miškeříková
Studijní program:	B1407 Chemie
Studijní obor:	Toxikologie a analýza škodlivin
Vedoucí práce:	PharmDr. Ondřej Benek, Ph.D.

Hradec Králové

květen 2019

UNIVERZITA HRADEC KRÁLOVÉ

Přírodovědecká fakulta

Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Markéta Miškeřková**

Osobní číslo: **S17CH120BP**

Studijní program: **B1407 Chemie**

Studijní obor: **Toxikologie a analýza škodlivin**

Název tématu: **Léčiva s aktivním nebo facilitovaným transportem přes hematoencefalickou bariéru.**

Zadávající katedra: **Katedra chemie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Předpokladem pro účinek léčiv v CNS je jejich vstup přes hematoencefalickou bariéru. Většina léčiv prochází do mozku pasivní difuzí, tento způsob transportu však není možný u velmi polárních a nabitých molekul. Cílem této práce je zesumarizovat údaje o v klinické praxi používaných léčivech, které procházejí přes hematoencefalickou bariéru aktivním transportem nebo facilitovanou difuzí.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

W.M. Pardridge, Drug transport across the blood-brain barrier, J. Cereb. Blood Flow Metab. 32 (2012) 1959-1972. doi:10.1038/jcbfm.2012.126.

Vedoucí bakalářské práce: **PharmDr. Ondřej Benek, Ph.D.**
Katedra chemie

Datum zadání bakalářské práce: **20. června 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **10. května 2019**

doc. RNDr. Jan Kříž, Ph.D.
děkan

L.S.

doc. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D.
vedoucí katedry

dne

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že jsem v seznamu použité literatury uvedla všechny prameny, ze kterých jsem vycházela.

V Hradci Králové dne 10. 5. 2019

Markéta Miškeříková

Poděkování

Chtěla bych upřímně poděkovat vedoucímu své bakalářské práce PharmDr. Ondřeji Benkovi, Ph.D. za jeho ochotu, trpělivost, cenné rady a připomínky, které mi při vypracování této práce poskytl.

Práce vznikla díky institucionální podpoře Přírodovědecké fakulty Univerzity Hradec Králové.

Anotace

MIŠKEŘÍKOVÁ, M. *Léčiva s aktivním nebo facilitovaným transportem přes hematoencefalickou bariéru*. Hradec Králové, 2019. Bakalářská práce na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové. Vedoucí bakalářské práce PharmDr. Ondřej Benek, Ph.D. 52 s.

Předpokladem pro účinek léčiv v CNS je jejich prostup přes hematoencefalickou bariéru. Většina léčiv prochází do mozku pasivní difuzí, tento způsob transportu však není možný u velmi polárních a nabitých molekul. Cílem této práce je zesumarizovat údaje o v klinické praxi používaných léčivech, které procházejí přes hematoencefalickou bariéru aktivním transportem nebo facilitovanou difuzí.

Klíčová slova

léčiva, hematoencefalická bariéra, aktivní transport, facilitovaný transport

Annotation

MIŠKEŘÍKOVÁ, M. *Drugs with active or facilitated transport through the blood-brain barrier*. Hradec Králové, 2019. Bachelor Thesis at Faculty of Science University of Hradec Králové. Thesis Supervisor PharmDr. Ondřej Benek, Ph.D. 52 p.

The prerequisite for the effect of drugs on the CNS is their penetration through the blood-brain barrier. Most drugs pass into the brain via passive diffusion, but this way of transport is not possible for very polar and charged molecules. The aim of this thesis is to summarize data on the clinically used drugs that pass through the blood-brain barrier by active transport or facilitated diffusion.

Keywords

drugs, haematoencephalic barrier, active transport, facilitated transport

Obsah

Seznam zkratk použitých v textu	8
Úvod.....	10
1 Transport léčiv v organismu.....	11
1.1 Pasivní transport.....	13
1.1.1 Prostá difuze	13
1.1.2 Facilitovaná difuze (facilitovaný transport).....	14
1.2 Aktivní transport.....	15
1.2.1 Primární aktivní transport.....	16
1.2.2 Sekundární aktivní transport.....	17
1.2.3 Endocytóza	18
1.2.4 Exocytóza	18
2 Fyziologie centrální nervové soustavy (CNS)	19
2.1 Hematoencefalická bariéra (HEB).....	19
2.1.1 Morfologie HEB.....	19
2.1.2 Transportní mechanismy HEB.....	22
2.1.3 Influxní transportéry přítomné v HEB.....	24
2.1.4 Efluxní transportéry přítomné v HEB.....	27
3 Léčiva s aktivním nebo facilitovaným transportem přes HEB.....	28
3.1 Léčiva využívající LAT1.....	28
3.2 Léčiva využívající OCT a OCTN transportéry a H ⁺ /OC antiportér	33
3.3 Léčiva využívající OAT a OATP.....	41
3.4 Léčiva využívající MCT1 a MCT4	43
3.5 Léčiva efluxovaná P-glykoproteinem	44
Závěr.....	45
Seznam použitých zdrojů	46

Seznam zkratek použitých v textu

ABC	ATP-binding cassette
ABCB1	ATP-binding cassette B1
ACh	acetylcholin
AChE	acetylcholinesteráza
AK	aminokyseliny
ATP	adenosintrifosfát
BCRP	breast cancer resistance protein
CAT1	cationic amino acid transporter 1
CNS	centrální nervová soustava
CNT	concentrative nucleoside transporter
CNT1	concentrative nucleoside transporter 1
CNT2	concentrative nucleoside transporter 2
CNT3	concentrative nucleoside transporter 3
ENT	equilibrative nucleoside transporter
ENT1	equilibrative nucleoside transporter 1
GABA	γ -aminomáselná kyselina
GHB	γ -hydroxybutyrát
GLUT	glucose transporter
GLUT1	glucose transporter type 1
GTP	guanosintrifosfát
H ⁺ /OC	proton-coupled organic cation
HEB	hematoencefalická bariéra
HLB	hematolikvorová bariéra
CHT1	choline transporter 1
IR	inzulínový receptor
LAT1	L-type amino acid transporter 1
LDLR	low-density lipoprotein receptor
L-DOPA	levodopa
LEB	likvoroencefalická bariéra
MAO	monoaminoxidáza
MCT1	monocarboxylate transporter 1

MCT4	monocarboxylate transporter 4
MDR1	multi-drug resistance 1
MRP	multidrug resistance-associated protein
NK	nukleové kyseliny
NMDA	N-methyl-D-aspartát
OAT	organic anion transporter
OAT3	organic anion transporter 3
OATP	organic anion transporting polypeptide
OATP1A2	organic anion transporting polypeptide 1A2
OATP2B1	organic anion transporting polypeptide 2B1
OATP1C1	organic anion transporting polypeptide 1C1
OCT	organic cation transporter
OCT1	organic cation transporter 1
OCT2	organic cation transporter 2
OCTN	organic cation transporter novel
OCTN1	organic cation transporter novel 1
OCTN2	organic cation transporter novel 2
P-gp	P-glykoprotein
SGLT	sodium-glucose linked transporter
SLC	solute-linked carrier
TfR	transferinový receptor
TJ	tight junctions

Úvod

V současné době, kdy obyvatelstvo čím dál více stárne, se tím dál častěji objevují onemocnění centrální nervové soustavy, která jsou pro vyšší věk typická. Můžeme sem zařadit Parkinsonovu chorobu, Alzheimerovu nemoc, nádorová onemocnění, mrtvici či epilepsii. Neustále se tak množí požadavky na vývoj nových a vhodnějších medikamentů, jež by tato onemocnění dokázaly vyléčit.

Hematoencefalická bariéra je bariéra oddělující krevní oběh a mozkovou tkáň a díky její speciálně strukturované stavbě je mozek chráněn před účinky některých (mnohdy škodlivých) látek ale i látek žádaných – léčiv. Při vývoji nových farmak, která mají za cíl účinkovat právě v mozku, se tedy vědci musejí potýkat se zdánlivou neproniknutelností této bariéry.

Léčiva mohou hematoencefalickou bariérou prostupovat několika způsoby. Buď do mozku pronikají pasivně, prostou difuzí, na základě koncentračního gradientu, kdy záleží hlavně na fyzikálně-chemických vlastnostech daných molekul, např. na lipofilite látky. Zajímavějším a stále velmi intenzivně zkoumaným způsobem je však aktivní nebo facilitovaný transport, kdy molekula léčiva ke svému přenosu do mozku využívá specifických transportních systémů.

Hlavním cílem této závěrečné práce je poskytnout přehledný seznam aktuálně klinicky využívaných léčiv, které do mozku pronikají aktivním či facilitovaným transportem.

Informace k bakalářské rešeršní práci budou čerpány jak z odborných knih, tak webových zdrojů (odborných článků, rešerší a studií).

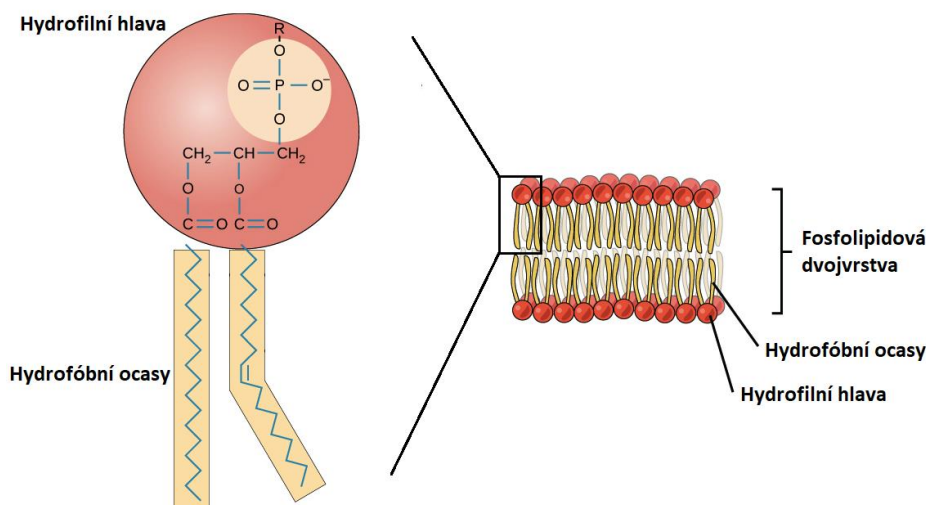
1 Transport léčiv v organismu

Řízenou výměnu látek mezi buňkou organismu a jejím okolím zajišťují transportní proteiny zabudované v buněčné membráně, která odděluje buňku od vnějšího prostředí. Může se jednat o pumpy, které ke své funkci potřebují přívod energie (Na^+/K^+ -ATPáza), transportéry pro kotransport (Na^+ /glukóza) nebo iontové kanály (pro Na^+ , Ca^{2+}). Buněčná činnost je koordinována přímým kontaktem sousedních buněk (např. pomocí tight junctions¹) nebo látkově (na dálku), tzn. zajišťují ji přenašeči informací (mediátory, transmittery). Signální molekuly (jako např. hormony uvolňující se z endokrinních žláz) se váží na speciální vazebná místa na cílových buňkách, která se nazývají receptory.

Buněčná membrána je tvořena fosfolipidovou dvojvrstvou, do které jsou zabudovány integrální membránové proteiny. Fosfolipid je amfifilní molekula. Apolární část molekuly – ocas, který je tvořen dvěma řetězci mastných kyselin, je lipofilní a polární část molekuly – hlava, složená z cholinu, kyseliny fosforečné a glycerolu, je hydrofilní. V závislosti na této vlastnosti se molekuly fosfolipidu ve vodném prostředí seskupí do dvojvrstvy tím způsobem, že polární hlava je natočena ven směrem k vodnému prostředí a apolární ocase jsou orientovány proti sobě směrem dovnitř membrány (viz obrázek 1). Z tohoto důvodu do buňky přes fosfolipidovou membránu téměř neproniknou polární a nabitě částice. Nabité ionty, jako Na^+ , K^+ , Ca^{2+} či Cl^- , mají sice dostatečně malou molekulu pro přechod přes dvojvrstvu, jejich náboj jim však v transportu brání. Tyto ionty tedy nemohou pronikat přes membránu prostou difuzí, ale musí být transportovány speciálními membránovými proteiny. Také velké polární molekuly jako aminokyseliny (AK) a sacharidy potřebují pro úspěšný přenos účast proteinů. Apolární částice

¹ Latinsky zonula occludens. [1]

membránou naopak pronikají snadněji. Pro úspěšné vstřebání léčiva do buňky je třeba tuto fosfolipidovou dvojvrstvu překonat. [1, 2]



Obrázek 1: Fosfolipidová dvojvrstva – přeloženo z angličtiny a upraveno [3]

Léčiva jsou do jednotlivých tělních tkání transportována krví a následnou výměnu látek mezi krví a tkání zajišťuje stěna kapilár, jejíž buňky jsou spojeny tight junctions (TJ), které transport znesnadňují. Kapilární stěna vytváří bariéru mezi krví a tkáněmi, jejíž prostupnost pro léčiva se v různých místech kapilární sítě odlišuje. V mozku a míše musí farmaka překonat hematoencefalickou bariéru (HEB), která bude detailně popsána níže. Molekuly farmak musí mít žádané fyzikálně-chemické vlastnosti či pro svůj úspěšný přenos využívají transportéry.

Pro dosažení terapeutického účinku je nutné, aby se molekula léčiva určitým způsobem navázala na tělní strukturu. Pevné kovalentní vazby nejsou farmaky příliš využívány, jelikož vazba přetrvává i po ukončení podávání léčiva, takže terapie není dobře regulovatelná. Kovalentně se vážou např. cytostatika či organofosfáty. Vazbami typickými pro léčiva jsou reverzibilní nekovalentní vazby, mezi které řadíme elektrostatické vazby, van der Waalsovy síly či hydrofobní interakce.

Receptory jsou makromolekuly, které váží biologicky účinné látky a indukují změnu buněčné funkce. Známé receptory spřažené s G-proteinem, iontové kanály řízené ligandem, enzymy řízené ligandem a receptory regulující syntézu proteinů. Ve farmakologii jsou velmi časté **receptory spřažené s G-proteinem**, které jsou složeny z řetězce AK, který sedmkrát prochází membránou tak, že vytvoří kruhový otvor, ve kterém se nachází vazebná místa pro signální molekuly. Navázáním molekuly léčiva na receptor se vyvolá konformační změna receptorové bílkoviny a

léčivo interaguje s G-proteinem (ten je složen ze tří podjednotek – α , β , γ), u kterého dojde k aktivaci. G-protein pak dále ovlivňuje další části aktivační dráhy (enzymy, iontové kanály). Na nervosvalové ploténce najdeme příklad **iontového kanálu řízeného ligandem**. Je jím cholinergní nikotinový receptor, který je pravděpodobně složen jen z α a β podjednotek. Receptor je složen z pěti proteinových podjednotek, z nichž každá obsahuje další čtyři domény. Současným navázáním dvou molekul acetylcholinu (ACh) na obě α -podjednotky se otevře iontový kanál, do buňky vstoupí tři molekuly Na^+ a z buňky vystoupí dvě molekuly K^+ za současné depolarizace membrány a vzniku akčního potenciálu. Typem **enzymu řízeného ligandem** je receptor pro růstový hormon či inzulínový receptor (IR). Vazba inzulínu na vazebné místo receptoru vyvolá tyrosinkinázovou aktivitu a fosforylovaný protein pak vyvolá změny buněčné funkce. **Receptory regulující syntézu proteinů** zase hrají velmi důležitou roli v účincích hormonů štítné žlázy a steroidních hormonů. Receptorové bílkoviny mohou být lokalizovány jak v buněčném jádře (hormony štítné žlázy), tak intracelulárně (glukokortikoidy a mineralkortikoidy). Hormon se naváže na receptor a odhalí se receptorová doména, která se napojí na sekvence DNA. Tento komplex poté umožňuje kontrolovat transkripci některých genů. K receptorům tohoto typu řadíme např. receptory pro hormony kůry nadledvin a pohlavní hormony. [1]

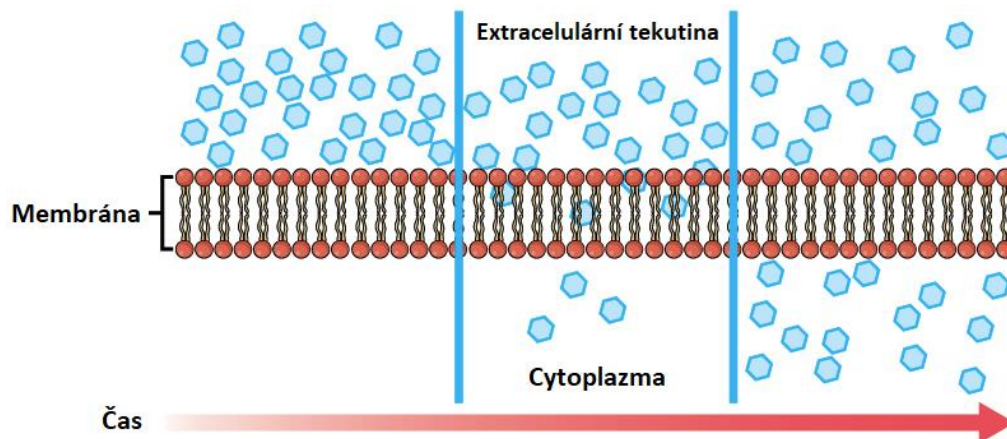
1.1 Pasivní transport

Pasivní transport probíhá bez spotřeby energie, pouze s využitím koncentračního gradientu látky mezi oběma stranami buněčné membrány. Látka prochází z místa o vyšší koncentraci do místa s nižší koncentrací, dokud se koncentrace mezi oběma prostředími nevyrovná. Rozlišujeme dva typy pasivního transportu, prostou difuzi a facilitovaný transport. [4]

1.1.1 Prostá difuze

Pokud mluvíme o prosté difuzi, lipofilní látky pronikají bez pomoci transportních proteinů z extracelulárního prostoru do membrány, v níž se ale nehromadí a vstupují do cytosolu. Koncentrační gradient určuje, jakým směrem a jak rychle transport přes membránu proběhne. Čím je hodnota gradientu vyšší, tím více léčiva projde za určitý čas. Tuto závislost nazýváme Fickovým zákonem. Transport je

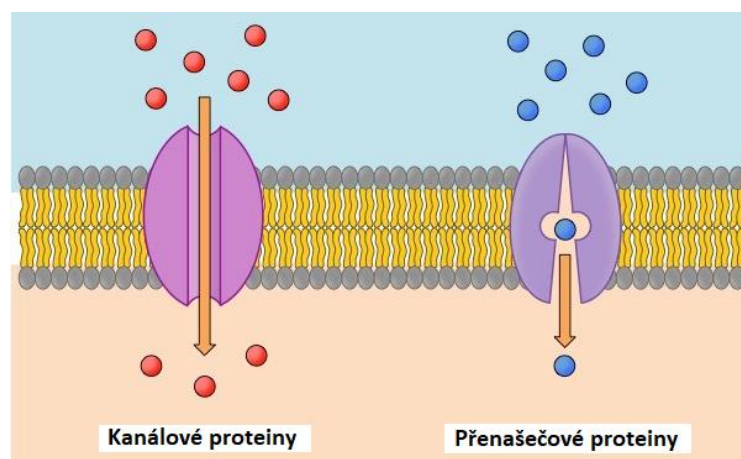
typický pro: malé nepochární molekuly – plyny (CO_2 , O_2), malé polární molekuly (H_2O , močovina) a velké nepochární molekuly (cholesterol, vitamíny rozpustné v tucích, mastné kyseliny). Pokud je však molekula léčiva hydrofilní či příliš objemná, přes lipidovou dvojvrstvu nepronikne. Malým iontům může v transportu bránit jejich hydratační obal složený z molekul vody. [1, 4]



Obrázek 2: Prostá difuze – přeloženo z angličtiny [2]

1.1.2 Facilitovaná difuze (facilitovaný transport)

Jedná se o formu pasivního transportu, kdy je přenos látky (např. velké polární či nabitě molekuly) usnadněn integrálními membránovými proteiny, na které se molekula léčiva nekovalentně naváže a tímto způsobem je přenesena na opačnou stranu membrány. Není však nutné dodávat energii ve formě vysokoenergetických molekul – adenosintrifosfát (ATP) a guanosintrifosfát (GTP), jelikož látky jsou do buňky transportovány na základě koncentračního gradientu. Pod pojmem integrální membránové proteiny rozlišujeme proteiny kanálové a přenašečové (viz obrázek 3).



Obrázek 3: Kanálové a přenašečové proteiny – přeloženo z angličtiny [5]

Kanálové proteiny jsou integrální lipoproteiny, které procházejí membránou a vytvářejí v ní hydrofilní tunely. Jsou velmi selektivní, transportují jen jeden typ molekuly. Příkladem kanálových proteinů jsou akvaporiny, které umožňují rychlý přechod molekul vody přes membránu. Některé kanály jsou otevřené neustále, jiné jsou řízené změnami membránového potenciálu, což je rozdíl v elektrickém potenciálu nabitých molekul mezi oběma stranami plazmatické membrány. Tyto napětově ovládané kanály (např. draselný kanál) jsou esenciální v axonech nervových buněk, kde řídí membránový transport Na^+ , K^+ a Ca^{2+} a tím i přenos nervového vzruchu.

Přenašečové proteiny jsou integrálními glykoproteiny, u kterých musí dojít ke konformační změně, aby byla molekula přenesena na opačnou stranu membrány. Jsou také vysoce selektivní, přenos látek je však pomalejší než u kanálových proteinů, jelikož se přenašeče před transportem každé další molekuly musí vrátit do původní konformace. Příkladem mohou být GLUT přenašeče, které budou detailněji zmíněny níže. Zajišťují transport glukózy, a jsou typickým příkladem facilitovaného transportu. Známe několik typů těchto přenašečů, které se navzájem liší svou lokalizací v lidském těle. Mezi nejvýznamnější patří tedy přenašeče GLUT1-4, z nichž právě GLUT1 zásobuje mozek potřebnou glukózou. Existují také přenašeče pro některé AK, nukleové kyseliny (NK) či O_2 . Jelikož přenašečové proteiny mají pouze omezenou kapacitu, u facilitovaného transportu se při příliš vysokých koncentracích léčiva difuze postupně zpomaluje, až se dosáhne maximální rychlosti. [2, 4-7]

1.2 Aktivní transport

Není vždy nutným pravidlem, aby léčiva měla vhodné fyzikálně-chemické vlastnosti, jelikož mohou ke svému přestupu přes membránu využít transportních systémů. V případě tohoto transportu musí mít přenášená látka k systémům jistou afinitu, aby transportní systém mohl navázanou molekulu přenést na opačnou stranu membrány. Pokud molekula dostatečnou afinitu nevykazuje, transportér ji přes membránu nepřenesou. Přes membránu procházejí jen léčiva s dostatečnou podobností k fyziologickému substrátu transportního systému. Známe např. transportní systém pro velké neutrální AK (LAT1) v HEB, který využívá léčivo

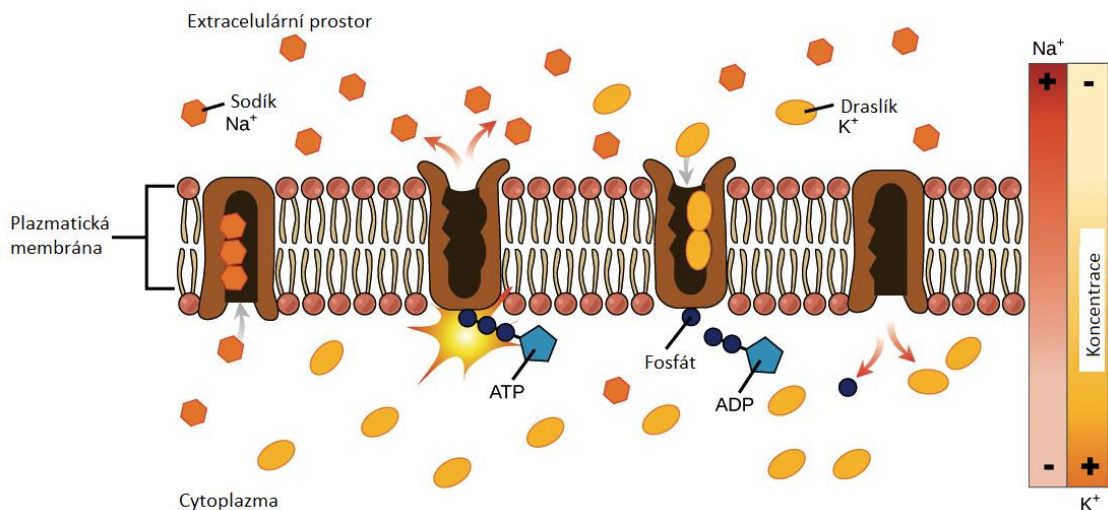
levodopa (L-DOPA). Existují také látky, které k transportnímu systému sice mají žádanou afinitu, při jejich navázání je však transport membránou inhibován.

K úspěšnému aktivnímu transportu je pro překonání koncentračního gradientu potřeba dodat energii. V závislosti na tom, jak transportéry nakládají s vysokoenergetickými molekulami, rozlišujeme primární a sekundární aktivní transport. Tyto dva druhy aktivního transportu budou popsány v následujících kapitolách. Některé transportéry mohou přenášet současně dva různé substráty. Pokud jsou oba substráty transportovány stejným směrem, mluvíme o symportu. Případ, kdy jsou oba substráty přenášeny opačným směrem, nazýváme antiportem.

V endotelových buňkách HEB se uplatňuje obranný mechanismus, tzv. transportní glykoprotein (P-glykoprotein), jehož funkcí je zpětné pumpování tox z mozku do krve. K transportu těchto nežádoucích látek proti koncentračnímu gradientu P-glykoprotein (P-gp) získává energii štěpením ATP. P-glykoproteiny nejenom chrání mozek před škodlivinami, zároveň ale umí vyvolat rezistenci proti některým medikamentům, jelikož se pak účinná látka v místě účinku nekumuluje v dostatečné koncentraci. [1, 4, 8]

1.2.1 Primární aktivní transport

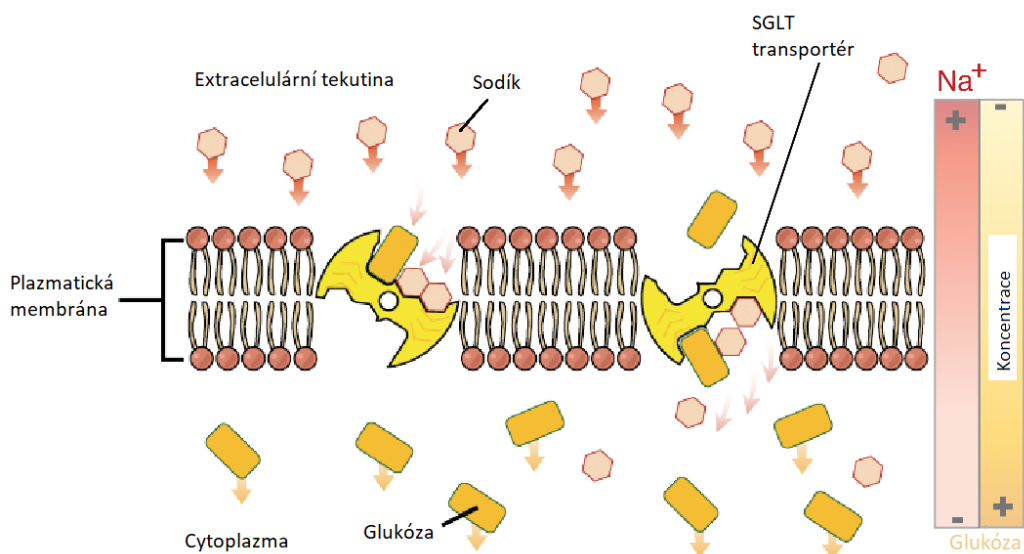
Nejčastěji je přenos spřažen s hydrolýzou ATP na ADP a P_i . Tato uvolněná energie způsobí změnu tvaru transportního proteinu a látka může být přenesena přes membránu. Příkladem mohou být proteinové pumpy Na^+/K^+ -ATPáza, H^+/K^+ -ATPáza a Ca^{2+} -ATPáza. **Na^+/K^+ -ATPáza** (viz obrázek 4) je příkladem antiportu, který se nachází ve všech lidských buňkách. Pumpa je složena ze dvou α a dvou β podjednotek, kdy transmembránové α podjednotky obsahují intracelulární vazebné místo pro Na^+ a extracelulární vazebné místo pro K^+ . Za spotřeby molekuly ATP pumpa přenáší tři ionty Na^+ ven z buňky a dva ionty K^+ dovnitř buňky. Rozdíl v koncentraci iontů mezi vnitřním a vnějším prostředím je esenciální např. pro nervové buňky a následný přenos nervového vzruchu či pro správnou kontrakci svalů včetně toho srdečního. Antiportní pumpa **H^+/K^+ -ATPáza** se nachází v buňkách žaludku a v ledvinných tubulech. Transportuje jeden iont H^+ ven z buňky a jeden iont K^+ do buňky. **Ca^{2+} -ATPáza** je lokalizována ve svalových a nervových buňkách, ve kterých snižuje koncentraci iontů Ca^{2+} . [4, 8]



Obrázek 4: Na^+/K^+ -ATPáza – přeloženo z angličtiny [2]

1.2.2 Sekundární aktivní transport

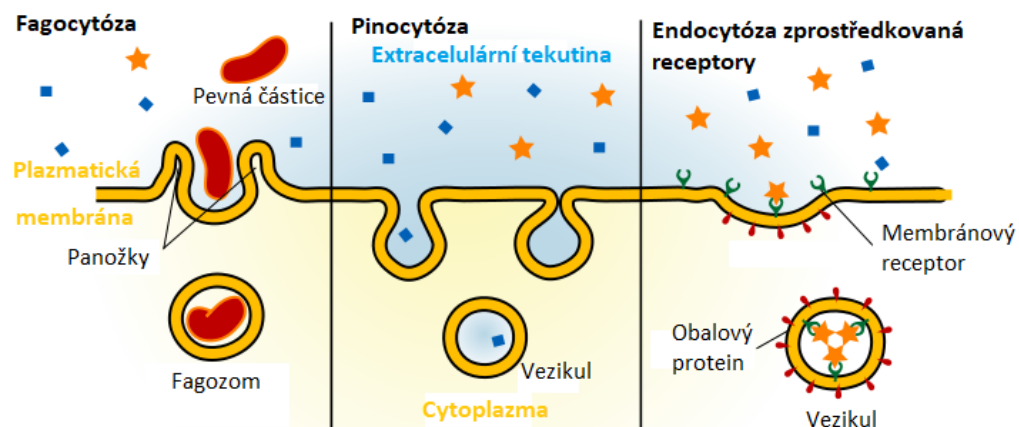
Proteinová pumpa v tomto případě nevyužívá přímo rozkladu molekuly ATP, ale i tak potřebuje tuto vysokoenergetickou sloučeninu ke svému správnému fungování. Energie ATP se nevyužije přímo k transportu příslušné látky, ale k přenosu jiných molekul, pro než se tak vytvoří koncentrační gradient, který poté řídí přenos příslušné látky přenašeči. Příkladem je symportní **SGLT transportér** (viz obrázek 5). Glukóza jde proti směru gradientu, ale sodík jde po směru gradientu, tudíž výsledná energetická bilance je kladná a není tedy potřeba přímého dodání energie ve formě ATP. Místo toho se využívá koncentračního gradientu sodíku, který byl vytvořen pomocí aktivního transportu výše popsanou sodno-draselnou pumpou. [4, 8]



Obrázek 5: SGLT transportér – přeloženo z angličtiny [2]

1.2.3 Endocytóza

Existuje několik typů endocytózy (viz obrázek 6). Při **endocytóze zprostředkované receptory** se molekula extracelulární látky naváže na membránové receptory, jež ji rozpoznají, a následně se připojí obalové proteiny, na které se váží molekuly ATP, což má za následek změnu tvaru těchto specifických proteinů. Změní se také tvar plazmatické membrány, až jejím zaškrčením vznikají transportní vezikuly. Postupně se odloučí vrstva bílkovin a receptorů, a vezikul s látkou je transportován k buněčným organelám. Další z forem endocytózy je **pinocytóza (buněčné pití)**. Vchlípením a zaškrčením cytoplazmatické membrány se extracelulární tekutina s účinnou látkou uzavře do vezikul a pronikne do buňky. Vezikuly splynou s lysozomy² za vzniku fagolyzozomů a transportovaná látka se v organismu metabolizuje. Příjem extracelulárních velkých pevných částic zajišťuje **fagocytóza (buněčné požívání)**. Jejím příkladem mohou být leukocyty, které pohlcují patogeny (např. bakterie). [1, 4, 8]



Obrázek 6: Typy endocytózy – přeloženo z angličtiny [8]

1.2.4 Exocytóza

Transportní vezikula splyne s buněčnou membránou a makromolekulární látka je uvolněna do extracelulárního prostoru či zůstává na povrchu buňky. Fyziologicky významným příkladem exocytózy může být export produktů vytvořených tělními buňkami (např. enzymy, hormony a protilátky), které se následně dopravují na žádaná místa v organismu. Neurotransmitery jsou tímto způsobem uvolňovány z neuronu do synapse. [4, 8, 9]

² Vezikula obsahující silné enzymy, které rozkládají nejen cizí organickou hmotu. [8]

2 Fyziologie centrální nervové soustavy (CNS)

Nejvyšším řídicím centrem organismu je centrální nervová soustava (CNS). Velmi rychle a přesně analyzuje a zpracovává obrovské množství informací z vnitřního i vnějšího prostředí a následně koordinuje činnost všech orgánů tak, aby byly naplněny potřeby celého organismu a byla zachována homeostáza. Specifickou vlastností CNS je fakt, že jeho buňky, neurony, nejsou schopny regenerace. Novorozenec tedy přichází na svět s již konečným počtem neuronů, během života jejich počet pouze klesá. V postnatálním období³ dochází jen k vývoji struktury a funkce neuronů, k větvení a zapojení axonů a dendritů.

Vzájemná interakce neuronů umožňuje senzorické, motorické, integrační a asociační funkce CNS. Pro správnou funkci musí být neurony chráněny před poškozením, být izolovány od nežádoucích elektrických signálů, mít prostředí s vhodným iontovým složením a mít přísun energie pro metabolické procesy a tvorbu vzruchů. Neuronální komponenty uvnitř a kolem CNS (jako mozkomíšní mok, extracelulární prostor a neuroglie⁴) zajišťují tyto podmínky. [10]

2.1 Hematoencefalická bariéra (HEB)

Oboustranný přesun látek krev/nervová tkáň zajišťuje bariéra hematoencefalická, přesun krev/mozkomíšní mok⁵ bariéra hematolikvorová a přesun mozkomíšní mok/nervová tkáň bariéra likvoroencefalická. Kinetika přestupu látek krevní oběh/tkáň CNS je regulována rozdíly koncentrací těchto látek v krvi a mozkomíšním moku. [10]

2.1.1 Morfologie HEB

Jak již bylo zmíněno výše, širší termín hematoencefalická bariéra obsahuje tři „podbariéry“, které se strukturálně výrazně odlišují. Když mluvíme o morfologické struktuře mozku, rozlišujeme tedy nejen bariéru hematoencefalickou, ale i další dva kompartmentové předěly, a to bariéru hematolikvorovou (HLB) a likvoroencefalickou (LEB).

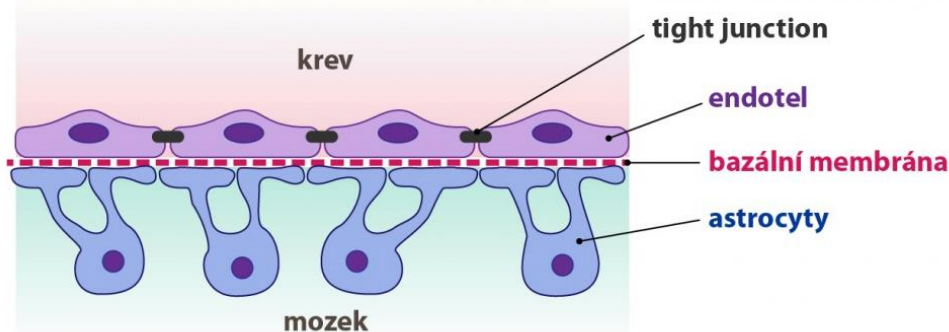
³ Období po narození.

⁴ Podpůrné buňky neuronů.

⁵ Mozkomíšní mok neboli likvor plní podpůrnou, ochrannou a metabolickou funkci. [11]

Hematoencefalická bariéra

Stěnu mozkových kapilár HEB tvoří silná bazální membrána se síťovitou strukturou, která je tvořena ze dvou vrstev, kolagenové a lamininové, spojených entaktinem. Z intracerebrální strany na bazální membránu těsně nasedají výběžky astrocytů⁶ (pedikly) a ze strany extracerebrální zase vrstva endotelových buněk, které se od endotelu ostatních tělních kapilár liší výskytem tzv. tight junctions (viz obrázek 7). Jak z názvu těchto speciálních buněk vyplývá, jedná se o oblasti, ve kterých se fosfolipidové membrány sousedících buněk těsně přiblíží a spojí se integrálními membránovými proteiny. Z důvodu přítomnosti těchto spojů je téměř nemožné, aby látky kapilárami pronikly do mozkové tkáně. Dalším důvodem, proč je pro molekuly složité překonat HEB, je absence fenestrací ve stěnách mozkových kapilár. Transport makromolekul je dále omezen z důvodu těsného kontaktu mezi pedikly nasedající na bazální membránu, nízké aktivity pinocytózy a transportních vezikul ve stěně mozkových kapilár. Na rozdíl od systémových kapilár stěna HEB obsahuje více mitochondrií. Součástí HEB je také P-gp, který zajišťuje eflux xenobiotik z mozkové tkáně do krevního řečiště. [1, 10, 12, 13]



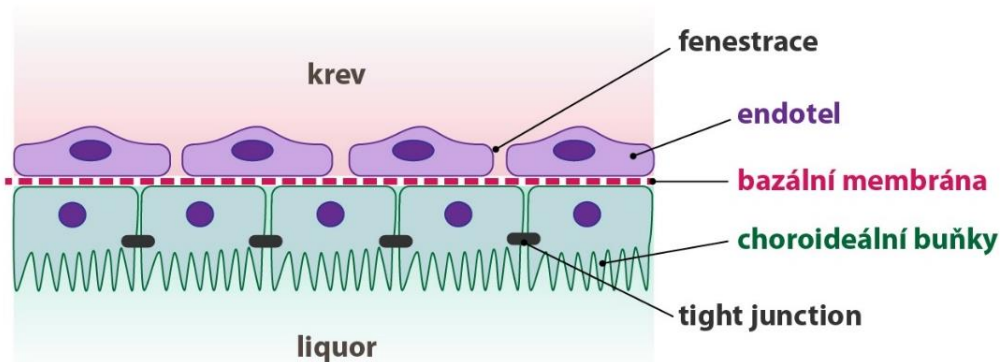
Obrázek 7: Morfologická struktura hematoencefalické bariéry [11]

Nejdůležitějším důsledkem výše zmíněných vlastností HEB je téměř nemožný vstup makromolekul ze systémového řečiště do intersticiální tekutiny v mozku. Jedinou možností jejich transportu zůstává pinocytóza a transportní vezikuly. Jak však bylo řečeno, tyto procesy jsou velmi málo aktivní a vysokomolekulární látky mohou tedy velmi omezeně pronikat přes HEB. [10]

⁶ Neuroglie s výživnou a podpůrnou funkcí.

Hematolikvorová bariéra

Morfologická struktura HLB je oproti HEB velmi odlišná. Na bazální membránu opět nasedají endotelové buňky, které však na rozdíl od HEB obsahují četné fenestrace (viz obrázek 8). Permeabilita je omezená z důvodu přítomnosti TJ v choroidálních epiteliálních buňkách. Tyto kontakty jsou ale pro nízkomolekulární látky prostupnější než u endoteliálních buněk v kapilárách HEB. Díky nim dochází ke vzniku likvoru v plexus choroideus⁷ a prostupu celé řady léků, iontů a peptidů, ale zároveň také může být HLB v místech těchto spojů narušena. Povrch choroidálních buněk je zvětšen přítomností výběžků, tzv. mikrovili, které se nachází na straně obrácené k likvoru. [10, 11]



Obrázek 8: Morfologická struktura hematolikvorové bariéry [11]

Jak již bylo řečeno, HLB je permeabilnější bariérou než HEB, určité krevní bílkoviny tedy mohou aktivním transportem či pinocytózou oboustranně pronikat přes bariéru. Dosažená koncentrace látek však bude vždy nižší než v krevní plazmě. Primárním úkolem HLB je tedy omezení vstupu látek z krve do likvoru. Povrch této bariéry je však v porovnání s HEB mnohem menší, a proto je transport látek přes HLB také podstatně méně významný. [11, 14]

Likvoroencefalická bariéra

Na povrchu mozku mezi buňkami CNS a jejich výběžky nalezneme úzké extracelulární prostory, tzv. gap junctions, díky nimž je LEB permeabilnější než obě výše zmíněné bariéry. Molekuly o podobné velikosti jako krevní bílkoviny mohou přes bariéru rychle prostupovat oběma směry. [10, 12]

⁷ Část mozku, jejíž funkcí je tvorba mozkomíšního moku.

2.1.2 Transportní mechanismy HEB

Samotná HEB je velmi selektivní. Její primární funkcí je ochrana mozkové tkáně před škodlivinami, které by mohly do nervové tkáně proniknout. Zároveň však také umožňuje prostup látek potřebných pro správnou funkci CNS. Pokud pro hydrofilní látky HEB neobsahuje na svých endotelových buňkách a astrocytech příslušné transportéry, tyto látky (např. proteiny, peptidy a polysacharidy) přes ni neprojdou. Bariéra má hydrofobní povahu, prostup lipofilních látek je tedy naopak možný. U novorozenců není HEB natolik dobře vyvinuta, aby se úspěšně zabránilo vstupu některých nežádoucích lipofilních látek, jako ethanolu, anestetik, opioidů, barbiturátů a benzodiazepinů. Velmi důležitým faktorem, na základě kterého se rozhoduje, zda léčiva do mozku proniknou či ne, je velikost jejich molekuly. Farmaka s větší velikostí než 400 Da⁸ skrz HEB téměř neprocházejí.

Existence HEB nemusí mít na lidský organismus vždy jen pozitivní dopady. Bariéra sice brání mozku před průnikem mikroorganismů a vzniku následné infekce, avšak zároveň je taktéž zabráněno vstupu protilátek a antibiotik. To může terapii onemocnění velmi ztížit. Zánětlivé procesy ale dokáží permeabilitu HEB ovlivnit také tím způsobem, že zvýší prostup látek ze systémového řečiště do mozku, čehož se při léčbě některých onemocnění naopak využívá. Např. při terapii meningitidy peniciliny prostupující přes HEB v mozku nemocných pacientů tvoří dostatečnou koncentraci. U zdravých jedinců je koncentrace těchto léčiv zanedbatelná. [11, 13, 15]

Obecně se přestup látek přes HEB uskutečňuje několika různými transportními mechanismy (viz obrázek 9).

Pasivní transport

Jak bylo uvedeno, mezi hlavní způsoby transportu přes HEB řadíme prostou difuzi a prostup přes kanálové a přenašečové proteiny na základě koncentračního gradientu. Takto do mozku pronikají malé neutrální molekuly (O₂, CO₂, H₂O, NH₃), lipofilní látky (steroidní hormony) či hexózy (D-glukóza). Pasivního transportu rovněž využívají malé lipofilní molekuly, které někdy také bývají zneužívány jako drogy, např. ethanol, kofein či heroin. [2, 10, 11, 13, 15]

⁸ Jednotka relativní molekulové hmotnosti, jejíž hodnota se rovná $1/12$ hmotnosti atomu $^{12}_6\text{C}$.

Aktivní transport

Tento transport se vyznačuje stereospecifitou, kdy je přestup přes HEB do mozku umožněn jen jednomu z enantiomerů. Transport může také být strukturně podobnými molekulami inhibován. Mezi specifické transportní systémy můžeme řadit: transportní mechanismus pro velké neutrální aminokyseliny (L-tyrosin), kyselé AK (L-glutamát), bazické AK (L-arginin), monokarboxylové kyseliny (laktát), určité puriny (adenin) a nukleosidy (adenosin) (*viz kapitola 2.1.3 této práce*). Na abluminální membráně⁹ nalezneme Na⁺/K⁺ pumpu (Na⁺/K⁺-ATPáza), která aktivně transportuje Na⁺ ionty do mozku a K⁺ ionty do krve. Podobným způsobem jsou do mozku transportovány i Mg²⁺ ionty. [10]

Existuje mnoho léčiv, které jsou do mozku transportovány tímto způsobem, mohou jimi být antiepileptika, antidepressiva, opioidní analgetika, inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny), inhibitory HIV-1 proteázy (antiretrovirotika), kardioaktivní glykosidy, antineoplastika, blokátory kalciových kanálů či antibiotika. [7]

Endocytóza

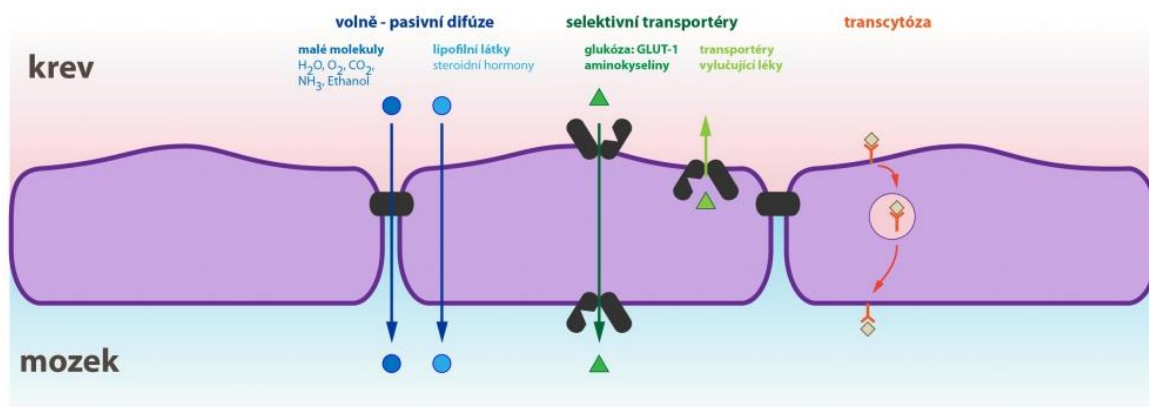
Dále se na aktivním transportu látek do mozkové tkáně menším dílem účastní endocytóza, pomocí které přes HEB procházejí některé makromolekuly, ale i tekutiny. Přenos je stimulován endogenními látkami – bradykininy a enkefaliny. Tento vezikulární transport je závislý na teplotě, při ochlazování se jeho rychlost snižuje. [12, 13]

Enzymatické systémy

Enzymy endotelových buněk částečně zabraňují transportu některých biologicky aktivních látek (např. acetylcholin, serotonin). Kapiláry v mozku obsahují specifické enzymy (např. acetylcholinesteráza, monoaminoxidáza), které ACh a serotonin metabolizují na inaktivní formu. Z důvodu metabolizace v HEB je zabráněno transportu i dalších peptidů (např. enkefalinů) do mozku. Naprostá většina látek se však těmto velmi účinným enzymatickým systémům vyhýbá, a pokud to jejich fyzikálně-chemické vlastnosti umožňují, prochází spíše přes TJ. Enzymatický systém HEB neumožňuje průchod např. dopaminu či kyseliny γ -aminomáselné (GABA). Proto bývají často využívána léčiva, jejichž struktura je upravena tak, aby přes HEB

⁹ Membrána na straně mozkového parenchymu.

pronikla, a teprve v mozku jsou jejich molekuly enzymaticky metabolizovány na žádané látky. [10, 12, 15]



Obrázek 9: Transportní mechanismy HEB [11]

2.1.3 Influxní transportéry přítomné v HEB

Určité látky, které mají nízkou aktivitu přenosu pasivní difúzí, využívají ke svému transportu přes HEB do mozku selektivní transportéry. Tyto přenašeče nevyžadují k transportu látek energii ve formě ATP, nýbrž je přenos řízen pomocí elektrochemického gradientu iontů Na^+ či H^+ nebo koncentračního gradientu látek, které mají být translokovány. Z tohoto důvodu považujeme tyto transportéry za facilitované přenašeče nebo sekundární aktivní transportéry. Dle prováděných výzkumů jsou schopny zlepšit absorpci látek a pravděpodobně bude vlastností těchto přenašečů využíváno ve vývoji nových léčiv. Vzhledem k omezenému transportu látek do mozku, je jejich přítomnost v HEB zvláště důležitá. K nejvýznamnějším transportérům, které se uplatňují při podávání farmak, patří LAT1, MCT1 a MCT4, OCT a OCTN, OAT a OATP (viz obrázek 10). Tyto přenašeče, které budou dále zmíněny, řadíme k početné rodině **SLC transportérů**. [7, 15–18]

GLUT1 (Glucose Transporter Type 1)

Tento jednoduchý facilitovaný transportér pro glukózu a ostatní hexózy (manóza, galaktóza) je v literatuře k nalezení pod označením SLC2A1. Jedná se o hlavní transportér endoteliálních cerebrálních buněk. Glukóza je hlavním energetickým zdrojem pro neurony, a proto je GLUT1 velmi důležitým článkem pro normální mozkovou činnost, jelikož neuronům zajišťuje stálý přísun této formy energie. Poruchy transportéru mohou mít vážné důsledky, jako cukrovku, mrtvici, epilepsii či Alzheimerovu chorobu. [15, 17, 19]

LAT1 (L-Type Amino Acid Transporter)

Různé AK jsou přenášeny odlišnými transportéry, rozlišujeme rodiny přenašečů pro velké neutrální AK (LAT1), kationické AK (CAT1) atd. Transportéry pro AK v mozkových bariérách mohou být porušeny zánětem, což musí být zohledněno při hodnocení výsledků experimentů a klinických testů léčiv. Chyby v transportu AK mohou také vyústit ve vážná neuropatologická onemocnění.

Stereospecifický transportér LAT1 (SLC7A5) je nezávislý na Na⁺ a pH a v endoteliálních buňkách HEB se vyskytuje velmi častě. S glykoproteinem 4F2hc vytváří heterodimerní komplex a zásobuje mozek velkými neutrálními AK (fenylalanin, leucin, tyrosin), thyroïdními hormony (T3 a T4) či různými léčivy (např. L-DOPA, gabapentin).

LAT1 je vhodným cílem pro aplikaci léčiv z důvodu svého bohatého zastoupení v HEB a schopnosti tato různá farmaka přijímat. Transportér hraje důležitou roli např. v terapii nádorů, jelikož rakovinné buňky obsahují mnoho těchto transportérů. Inhibitory LAT1 fungují na principu zbavování rakovinných buněk AK, čímž zabraňují syntéze proteinů a buněčné proliferaci. [15, 17, 19–21]

MCT1 (Monocarboxylate Transporter 1) a MCT4 (Monocarboxylate Transporter 4)

Přenašeč MCT1 (SLC16A1) má za úkol usnadňovat transport endogenních monokarboxylových sloučenin (pyruvát, laktát, kyselina acetyloctová, ketony) přes endotelové buňky HEB.

Další z rodiny těchto transportérů, MCT4 (SLC16A4), přenáší léčiva s monokarboxylovou strukturou molekuly, jimiž jsou např. některé statiny snižující hladinu cholesterolu v krvi.

Pokud nemá mozek dostatek glukózy, jsou mu tyto transportéry schopny zajistit energii ve formě monokarboxylových sloučenin. [17, 19, 21]

OCT (Organic Cation Transporter) a OCTN (Organic Cation Transporter Novel)

Tyto transportéry zajišťují přenos různých organických kationtů (např. tetraethylammonia).

Přenašeč OCT2 (SLC22A2) zprostředkovává transport neurotransmiterů (dopamin, serotonin, norepinefrin) v neuronech. OCT1 (SLC22A1) se vyskytuje v endoteliálních buňkách HEB, kde napomáhá transportu určitých léčiv do mozku.

Dále v mozku rozlišujeme strukturně rozdílnější transportéry OCTN. Substrátem pro OCTN1 (SLC22A4) je acetylcholin, pro OCTN2 (SLC22A5) je jím karnitin.

Obecně se uvádí, že přenašeče OCT mají v transportu kationických sloučenin přes HEB influxní, zatímco OCTN zase spíše efluxní úlohu. Jelikož porucha těchto membránových transportérů může vést k závažným patologiím, jako cukrovka, rakovina či neurologické poruchy, jsou vhodnými cíli pro různá farmaka, která mají ve své molekule přítomné kationty či bazické aminoskupiny, které se snadno ionizují. [7, 17, 22–24]

OAT (Organic Anion Transporter) a OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide)

OAT a OATP transportéry mají za úkol přenášet přes HEB organické anionty. Jelikož tedy mohou usnadňovat transport terapeuticky různých léčiv s anionickou molekulou, jsou považovány za další potenciální cíl pro zvýšení počtu léčiv působících v CNS.

Ze skupiny OAT transportérů je v mozku nejvíce zastoupen OAT3 (SLC22A8). Je známo, že transportuje anionické metabolity neurotransmiterů (serotoinu, dopaminu, epinefrinu) či různá léčiva.

Za nejdůležitější transportéry v lidském mozku jsou považovány OATP1A2, OATP2B1 a OATP1C1. Substráty OATP1A2 jsou z léčiv antibiotika, antihistaminika, antineoplastika, betablokátory, kardioaktivní glykosidy a z endogenních látek bilirubin, thyroïdní hormony a další. Hlavní funkcí OATP1C1 je transport thyroïdních hormonů a OATP2B1 přenáší do mozku také mnoho farmak. [7, 24]

ENT (Equilibrative Nucleoside Transporter) a CNT (Concentrative Nucleoside Transporter)

Jelikož nukleosidy neumí mozek syntetizovat, musí do něj být dodávány. Tento transport zajišťují právě oba tyto přenašeče, a protože nukleosidy působí v mozku jako druzí poslové mnoha signálních drah, jsou ENT a CNT nezbytné pro normální neuronální funkci.

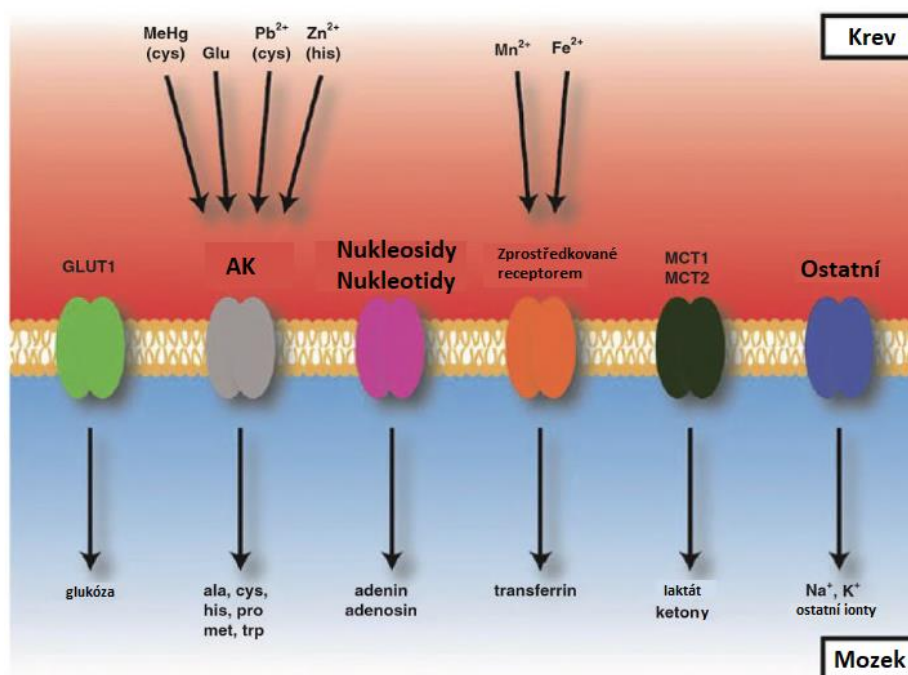
Přítomnost ENT byla prozatím dokázána jen v eukaryotických organismech. ENT1 (SLC29A1) je schopný přes HEB kromě purinových a pyrimidinových nukleosidů přenést i některá antineoplastika (kladribin, cytarabin).

Přenašeče CNT byly identifikovány jak v eukaryotech, tak v prokaryotech. CNT1 (SLC28A1) a CNT2 (SLC28A2) fungují převážně jako antiportéry nukleosidů do

buněk výměnou za Na⁺ ionty. U CNT3 (SLC28A3) probíhá antiport buď s účastí Na⁺ či H⁺. CNT2 mohou do mozku transportovat antiretrovirotika (didanosin, ribavirin, zidovudin) a CNT3 antineoplastika (kladribin, gemcitabin). [7]

Transport zprostředkovaný receptorem

Proteiny jako transferrin, inzulín, leptin a lipoproteiny jsou přes HEB přenášeny selektivními receptory, na které se naváží a jsou následně vezikulárním transportem dopraveny k cílovému místu. **Transferinový receptor (TfR)**, **inzulínový receptor (IR)** a **LDL receptor (LDLR)** jsou zkoumány jako možná budoucí cílová místa pro průnik CNS aktivních léčiv. [17]



Obrázek 10: Influxní transportéry přítomné v HEB – přeloženo z angličtiny [19]

2.1.4 Efluxní transportéry přítomné v HEB

Efluxní přenašeče patří do rodiny **ABC transportérů**, které za pomoci energie získané hydrolýzou molekul ATP dokáží překonat koncentrační gradient a z mozku zpět do krevního oběhu tak vyloučit nejen toxické sloučeniny, ale právě i některá léčiva. Nejvíce studovaným zástupcem této skupiny je **P-glykoprotein**, označovaný jako ABCB1 či MDR1. Mezi dalšími lze zmínit např. přenašeče **BCRP** či **MRP**. Efluxní transportéry hrají důležitou roli v terapii nádorů, mrtvice, epilepsie či jiných neurodegenerativních onemocnění, jelikož omezují vstup určitých farmak do mozku a následné dosažení žádané terapeutické koncentrace léčiva, což vyústí ke snížení účinnosti farmakoterapie. [7, 15, 19, 25]

3 Léčiva s aktivním nebo facilitovaným transportem přes HEB

Jak již bylo několikrát zmíněno, pokud má léčivo lipofilní strukturu či je jeho molekula dostatečně malá, může do mozku přes HEB projít prostou difuzí. Farmaka vyvíjená pro terapii onemocnění CNS však někdy mívají strukturu hydrofilní, musí tedy ke svému úspěšnému transportu a k dosažení žádané terapeutické koncentrace v mozku využívat specifické transportéry, které byly představeny výše. V této kapitole budou popsána právě tato klinicky využívaná léčiva, která budou roztříděna na základě transportérů, jež využívají. V současnosti se jedná o oblast, která je vědci neustále intenzivně zkoumána. Pokud je tedy experimentálně dokázáno, že molekula léčiva přes HEB neproniká pasivně, ale při svém transportu skutečně určitý přenašeč využívá, jsou následně prováděny další studie, které teprve s přesností odhalují jeden určitý přenašeč.

3.1 Léčiva využívající LAT1

Jako nejznámější zástupci této skupiny léčiv se uvádějí **L-DOPA**, **α -methyldopa**, **gabapentin**, **pregabalin**, **baklofen**, **melfalan** a **α -methylytyrosin**, z nichž některé budou v následujících odstavcích podrobněji rozepsány. Tato léčiva mají chemickou strukturu podobnou velkým neutrálním AK, a tak mohou ke svému transportu do CNS využít přenašeč LAT1.

Dalším příkladem substrátu využívajícího tento přenašeč může být **L-4-chlorokynurenin**, který je poté v mozkové tkáni metabolizován na aktivní neuroprotektivní léčivo, **kyselinu 7-chlorokynurenovou**, které přes HEB není schopno projít.

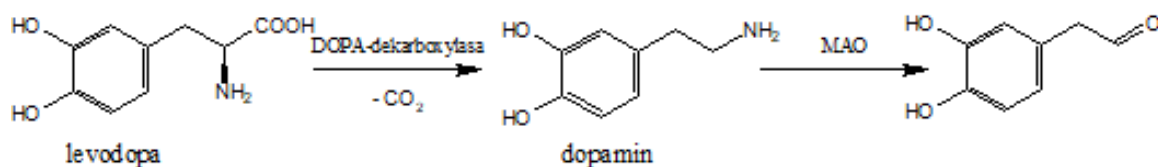
Poslední výzkumy také odhalily, že **L-citrulin** je nejen endogenní látkou, meziproduktem močovinného cyklu, ale v organismu účinkuje také neuroprotektivně. Předchází odumírání neuronálních buněk a může se tedy cíleně využívat ke zlepšení cerebrovaskulárních dysfunkcí. Jelikož se jedná o neutrální AK, využívá ke svému transportu přes HEB stejné přenašeče jako léčiva L-DOPA a gabapentin, tedy LAT1. [7, 15, 21, 26–28]

Levodopa (L-DOPA) *L-3,4-dihydroxyfenylalanin*

L-DOPA je v současné době pravděpodobně nejužívanějším léčivem využívaným k terapii příznaků **Parkinsonovy choroby**. Patří tedy do skupiny centrálně působících farmak označovaných jako **antiparkinsonika**, konkrétněji do podskupiny dopaminergní léčiva. Nemoc způsobuje postupnou degeneraci nervových buněk v části středního mozku nazývaném substantia nigra. Tyto buňky produkují neurotransmitter dopamin a jejich odumíráním dochází k jeho nedostatku, což nemocnému způsobí problémy s koordinací pohybu a rovnováhou. Jelikož není plně známá příčina vzniku onemocnění, antiparkinsonika jsou v současnosti schopna léčit pouze symptomy této nemoci, a tak částečně zlepšit kvalitu života pacienta. V raných stádiích choroby je postižen hlavně motorický systém, vyskytuje se třes, svalová ztuhlost a potíže s chůzí. Později se mohou projevit také deprese, úzkosti a při rozsáhlém zasažení neuronů také demence. Za možné příčiny vzniku onemocnění se považuje současné působení genetických a environmentálních faktorů. Vážný úraz hlavy, působení pesticidů, kouření či konzumace kávy mohou v kombinaci s přítomností určitých zmutovaných genů znamenat vyšší náchylnost člověka k propuknutí onemocnění.

Pro zmírnění příznaků je potřeba v postiženém mozku doplňovat deficit dopaminu. Jelikož ten se však v HEB metabolizuje, je nutné využívat prekurzory léčiv, které do mozku projdou, a z nichž je dopamin poté metabolizován. Takovým léčivem může být právě L-DOPA, jež je v mozku enzymem DOPA-dekarboxylázou přeměněno na požadovaný neurotransmitter (viz obrázek 11). Vzhledem k tomu, že DOPA-dekarboxyláza by léčivo metabolizovala již před vstupem do CNS, bývá L-DOPA do organismu vpravována v kombinaci s periferními inhibitory DOPA-dekarboxylázy. Jsou jimi deriváty hydrazinu, karbidopa a benserazid, které nejsou příliš lipofilní a také nemají vhodnou strukturu pro přestup pomocí LAT1, proto přes HEB neprocházejí. Jejich úkolem je inhibice DOPA-dekarboxylázy v periferních tkáních. Díky objevu těchto inhibitorů bylo možné redukovat do té doby potřebné vysoké dávky L-DOPA a snížit tak nežádoucí účinky léčiva, ke kterým patří např. dyskineze. Aktivitu dopaminových receptorů může zvyšovat také použití agonistů dopaminu (např. pramipexol, který bude zmíněn v další kapitole).

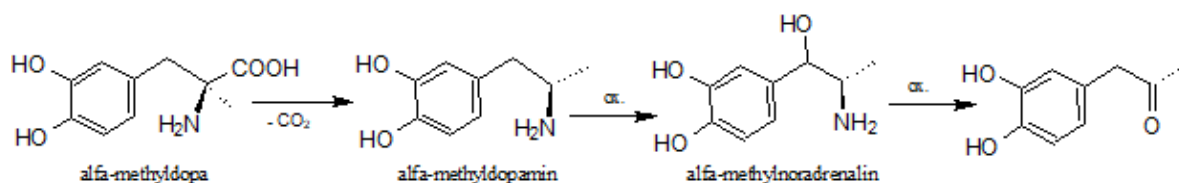
Další skupinou léčiv Parkinsonovy choroby jsou inhibitory monoaminoxidázy (MAO). MAO degraduje dopamin a inhibice MAO tudíž vede ke zvýšení hladiny dopaminu. [26, 29–32]



Obrázek 11: Metabolická cesta L-DOPA – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace čerpány z literatury [29]

α -methyldopa *α -methyl-3,4-dihydroxyfenylalanin*

Je to proléčivo strukturně odvozené od fenylisopropylaminu, které proniká do CNS a tam se metabolizuje na aktivní látky **α -methyldopamin** a **α -methylnoradrenalin** (viz obrázek 12), které stimulují presynaptické α_2 -receptory a způsobují vasodilataci. α -methyldopa se tedy využívá především k **terapii vysokého krevního tlaku**. Farmakologicky se jedná o **α_2 -adrenomimetika**, jejichž výsledný terapeutický efekt je však adrenolytický (sympatolytický), tedy svým účinkem utlumují sympatický vegetativní nervový systém (sympatikus). [27, 33, 34]



Obrázek 12: Metabolická cesta α -methyldopa – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace čerpány z literatury [33]

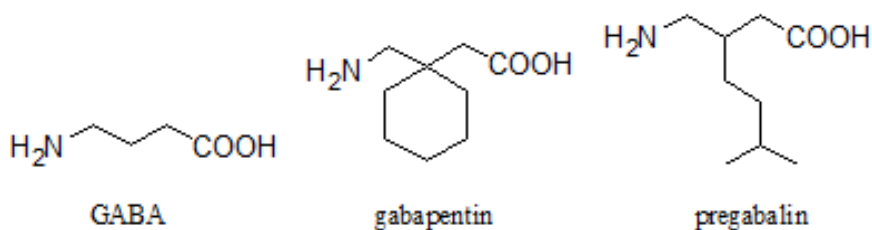
Gabapentin *1-[(aminomethyl)cyclohexyl]octová kyselina* a **pregabalin** *(3S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina*

Tato léčiva jsou v současnosti využívána k terapii **epilepsie** a **neuropatické bolesti**. Redukují influx Ca²⁺ iontů do neuronů a následné uvolňování neurotransmiterů, což vyústí v jejich antikonvulzivní a analgetické účinky. Epilepsie je neurologické onemocnění, které může ohrozit všechny věkové kategorie. Typickým znakem této nemoci jsou opakující se epileptické záchvaty, které mohou být doprovázeny poruchou vědomí a tonicko-klonickými křečemi. Záchvaty jsou vyvolávány nadměrnými výboji v neuronech mozkové kůry, jež nelze utlumit přirozenými inhibičními mechanismy.

Antiepileptika jsou schopna v CNS ovlivnit excitabilitu neuronů, které způsobují epileptický záchvat. V organismu mohou tato léčiva působit třemi různými

mechanismy: ovlivněním napětově řízených iontových kanálů (za šíření vzruchu jsou odpovědné převážně iontové kanály pro Na⁺, K⁺ a Ca²⁺), posílením synaptické inhibice (mediátorem inhibičních neuronů je látka GABA spřažená s otevíráním Cl⁻ kanálů) a inhibicí synaptické excitace. Posledním zmíněným mechanismem s největší pravděpodobností účinkují právě antiepileptika gabapentin a pregabalin, jejichž struktura je odvozená od GABA (viz obrázek 13). GABA je hlavním inhibičním neurotransmiterem a při chybné regulaci její koncentrace v CNS může docházet k nesprávné funkci bazálních ganglií v mozku a rozvoji závažných onemocnění, jako jsou Parkinsonova choroba, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea či právě epilepsie. Samotná GABA neprechází přes HEB, jelikož je v ní metabolizována, a tudíž se k léčbě epilepsie nedá využít. Z obou léčiv je pregabalin v terapii epilepsie tím účinnějším. Obsahuje chirální centrum a jeho aktivní formou je pouze S-enantiomer. Gabapentin se nyní častěji využívá spíše k léčbě neuropatické bolesti.

Celý mechanismus aktivního transportu těchto dvou antiepileptik dosud nebyl podrobně popsán, bylo však experimentálně dokázáno, že právě LAT1 úspěšně přenáší obě léčiva do endoteliálních buněk. [18, 29, 35, 36]



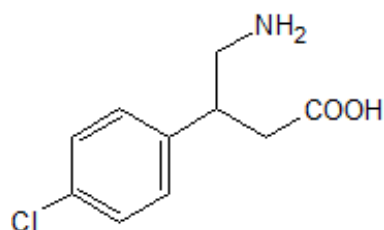
Obrázek 13: Antiepileptika strukturně odvozená od GABA – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

Baklofen (*R,S*)-4-amino-3-(4-chlorfenyl)máselná kyselina

Léčivo patří do skupiny **myorelaxancií**, které mají schopnosti snižovat tonus kosterního svalstva a hlavní užití nacházejí v **anesteziologii**. Jedná se o myorelaxancia ze skupiny donorů elektronů, které se vyznačují přítomností volných elektronových párů v molekule, a jež svým centrálním působením tlumí míšň reflexy a tím i kontrakci svalů. Chemicky je baklofen derivátem GABA (viz obrázek 14).

Jelikož molekula léčiva nemá vhodné fyzikálně-chemické vlastnosti (např. nízká lipofilita), je nepravděpodobné, že by přes HEB přecházela pasivní difúzí. Několik studií ukázalo, že baklofen inhibuje přenos AK leucinu, proto se dá předpokládat, že toto léčivo je aktivně přenášeno právě přes LAT1 transportér. Výzkumy také

naznačují, že transport baklofenu je stereoselektivní, přes HEB proniká jen jeden z enantiomerů. [33, 37, 38]



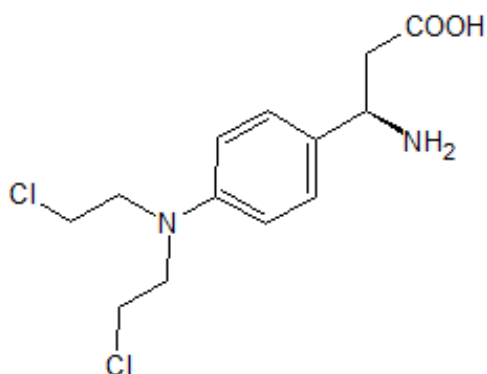
Obrázek 14: Chemická struktura baklofenu - vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [33]

Melfalan (*2S*)-2-amino-3-{4-[bis(2-chlorethyl)amino]fenyl}propanová kyselina

Melfalan je ve farmakologii široce využíván jako velmi účinné **cytotoxické chemoterapeutikum (cytostatikum)** při léčbě některých druhů rakoviny.

Na základě chemické struktury (viz obrázek 15) podobné bojové chemické látky, sirnému yperitu (*bis(2-chlorethyl)sulfid*), léčivo řadíme mezi dusíkaté yperity, které v organismu působí jako nespecifická alkylační činidla. Zastavují růst nádoru tím způsobem, že alkylují guaninové DNA báze tumorových buněk, tak zabrání replikaci řetězců, buňky pak již nejsou schopny se dále dělit a umírají. I když se používají převážně v medicíně, mohou být dusíkaté yperity zneužity i jako chemické zbraně.

Výzkumy naznačují, že léčivo je přes membrány aktivně přenášeno za účasti dvou různých aminokyselinových přenašečů. Je pravděpodobné, že jedním z nich je transportní systém LAT1. [15, 39–42]



Obrázek 15: Chemická struktura melfalanu - vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z webové stránky [40]

3.2 Léčiva využívající OCT a OCTN transportéry a H⁺/OC antiportér

Existuje mnoho terapeuticky odlišných léčiv, které ke svému transportu přes HEB využívají OCT, OCTN či celkem nedávno identifikovaný specifický přenašeč pro farmaka kladně nabitá, resp. obsahující i bazickou sekundární či terciární aminovou skupinu, tzv. H⁺/OC antiportér. Níže budou zmíněna léčiva **lamotrigin, pentamidin, pramipexol, mepyramin (pyrilamin), difenhydramin, memantin, oxykodon, pentazocin, tramadol, fentanyl, naloxon, lidokain, propranolol, klonidin a verapamil**.

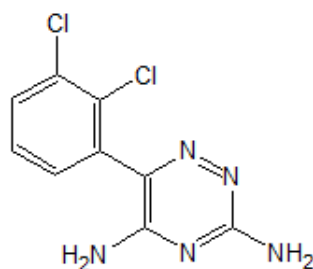
Také se ukazuje, že některé sloučeniny, u nichž bylo původně předpokládáno, že do mozku pronikají na základě pasivní difuze, ke svému transportu využívají tento nedávno objevený antiportér. Příkladem takovýchto látek mohou být **nikotin a amfetamin**.

Poslední výzkumy rovněž naznačují, že **cholinergika (donepezil, galantamin a rivastigmin)**, obsahující ve své molekule snadno ionizovatelné bazické aminoskupiny, využívají ke svému transportu přes HEB nejen pasivní difuzi, ale také aktivní transportéry. Zdá se, že kationickými transportéry, které se na tomto přenosu podílí jsou OCTN1, OCTN2 a CHT1. Zmíněná cholinergika jsou léčiva se schopností reverzibilní inhibice acetylcholinesterázy (AChE), což znamená, že zabraňují v degradaci ACh a tento neuromediátor tak může déle působit na synapsi. Tato léčiva jsou tak hojně využívána k terapii symptomů Alzheimerovy choroby. [7, 24, 29, 43–53]

Lamotrigin *6-(2,3-dichlorfenyl)-1,2,4-triazin-3,5-diamin*

Pro své antikonvulzivní účinky je lamotrigin považován za velmi důležité **antiepileptikum**. Léčivo blokuje napětové sodíkové kanály, čímž zabraňuje uvolňování excitačních neuromediátorů (asparagová a glutamová kyselina). Rovněž se využívá k léčbě **bipolární poruchy** nebo **migrény**.

Lamotrigin nemá příliš vysokou lipofilitu a výzkumy ukazují, že se na jeho transportu přes HEB nejspíše podílí OCT1. [7, 29, 53]

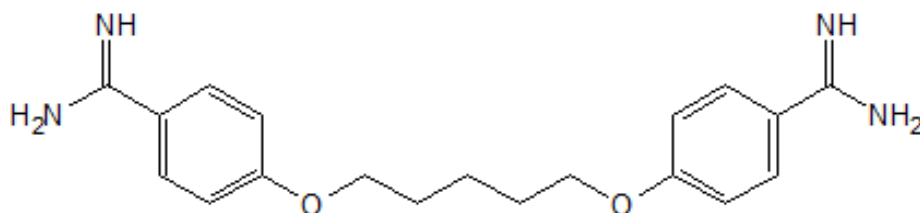


Obrázek 16: Chemická struktura lamotriginu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

Pentamidin 4-*{[5-(4-karbamimidoylfenoxy)pentyl]oxy}benzen-1-karboxamid*

Léčivo se používá k terapii parazitárních onemocnění **africké trypanosomiázy (spavá nemoc)** a **leishmaniózy**. Parazitě, kteří spavou nemoc způsobují, pronikají v pozdějších stádiích nemoci z krve do CNS. Pentamidin má omezenou schopnost pronikat do mozku, proto je terapie neúčinná, jakmile se již parazitě v CNS rozšíří.

Výsledky experimentů ukazují, že toto léčivo, obsahující ve své molekule snadno ionizovatelné bazické aminoskupiny (viz obrázek 17), do mozku aktivně proniká za účasti OCT1, a zpět do krve pumpováno pomocí ABC transportérů (pravděpodobně P-gp). [44, 54, 55]

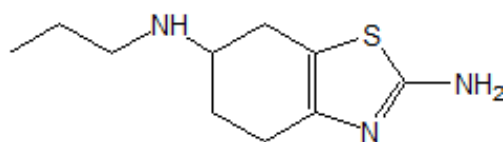


Obrázek 17: Chemická struktura pentamidinu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z webové stránky [54]

Pramipexol (6*S*)-*N*(6)-*propyl*-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazol-2,6-diamin

Toto moderní léčivo patří mezi agonisty dopaminových receptorů a v současnosti je využíváno v terapii **Parkinsonovy choroby**. Na rozdíl od pacientů léčených antiparkinsonikem L-DOPA, bylo zaznamenáno zpomalení degenerace neuronů.

I přesto, že se jedná o molekulu s ionizovatelnými funkčními skupinami (viz obrázek 18), k transportu do mozku pramipexol nevyužívá OCT transportéry. Předpokládá se, že existuje specifický transportér, s jehož pomocí léčivo překonává HEB. Studie z posledních let naznačují, že tímto přenašečem je nejspíše H⁺/OC antiportér. Po průchodu přes bariéru pak pramipexol zvyšuje aktivitu na dopaminových D₂ receptorech v mozku. [24, 29]

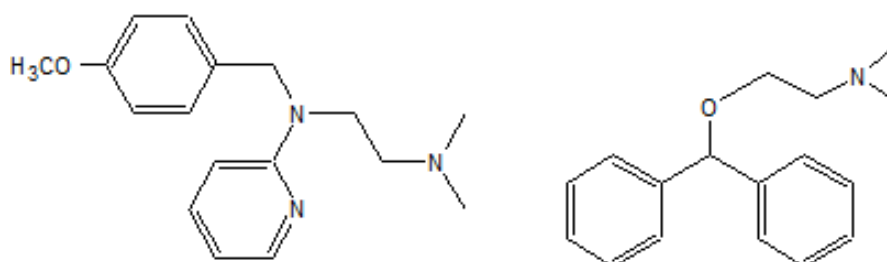


Obrázek 18: Chemická struktura pramipexolu - vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o strukturách čerpány z literatury [29]

Mepyramin *N'-(4-methoxybenzyl)-N,N-dimethyl-N'-(2-pyridyl)ethylendiamin* a **difenhydramin** *2-(benzhydryloxy)-N,N-dimethylethylenamin*

Léčiva mepyramin (jinak také známý pod označením **pyrilamin**) a difenhydramin patří mezi **antihistaminika**. Jedná se antagonisty H₁ receptorů, které blokují účinek histaminu na těchto receptorech a jsou tedy účinnými farmaky v léčbě alergií, protože po jejich podání již nedochází k tvorbě edémů, vasodilataci, poklesu krevního tlaku, svědění a křečovitému stažení průdušek. Jelikož však blokádou H₁ receptorů v CNS dochází k tlumivému účinku na organismus, je jejich používání omezeno.

Studie potvrzují domněnku, že tato dvě léčiva jsou do mozku přenášena dosud zřídka popsanými transportéry, které přenášejí přes HEB léčiva kladně nabitá či obsahující snadno ionizovatelné bazické aminoskupiny. Pravděpodobně se jedná o stejný transportér jako v případě léčiva pramipexol, tedy o H⁺/OC antiportér. Dalším antihistaminikem, které tento transport taktéž využívá, je léčivo **ketotifen**. [23, 24, 33, 45, 46, 56]



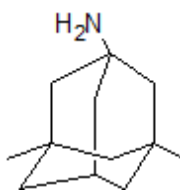
Obrázek 19: Chemické struktury mepyraminu (vlevo) a difenhydraminu (vpravo) - vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o strukturách čerpány z literatury [33]

Memantin *3,5-dimethyltricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-amin*

Toto léčivo s adamantanovou strukturou (viz obrázek 20) patří do skupiny **inhibitorů NMDA receptorů**, které jsou užívány v léčbě symptomů doprovázejících **Alzheimerovu nemoc**. Příliš vysoká hladina glutamátu způsobí nadměrnou excitabilitu neuronů, což může vyústit v dysfunkci a odumírání neuronů a následně

vést k demenci. Memantin, který je nekompetitivním antagonistou NMDA receptorů, tuto nežádoucí excitabilitu potlačuje a v mozku působí neuroprotektivně.

I přes odlišnou strukturu od ostatních léčiv, které jsou většinou odvozeny od sekundárních či terciárních aminů napojených na aromatický kruh, nedávné studie potvrzují, že je za transport memantinu do mozku je alespoň zčásti také zodpovědný H^+/OC antiportér. Tento transportní systém rovněž využívá léčivo **amantadin**. Memantin je jeho dimethylovaným derivátem. Obě tato farmaka jsou klinicky využívána nejen k léčbě symptomů Alzheimerovy, ale také Parkinsonovy nemoci. [29, 43, 47]

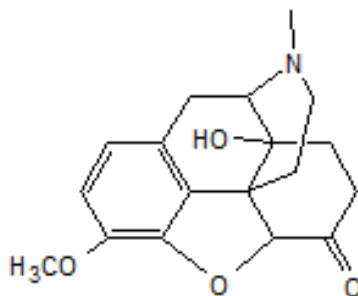


Obrázek 20: Chemická struktura memantinu - vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

Oxykodon *4,5 α -epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-N-methylmorfinan-6-on*

Tento polosyntetický derivát morfinu je agonistou opioidních receptorů a využívá se k snížení vnímání bolesti, řadíme ho tedy k **opiátovým analgetikům**.

Výzkumy ukazují, že oxykodon je aktivně influxován přes HEB do mozku. Jelikož se podobně jako u mepyraminu a difendyraminu jedná o slabou bázi s terciární aminovou skupinou (viz obrázek 21), která má schopnost tvořit při fyziologickém pH kation, pravděpodobně platí, že oxykodon je také substrátem pro H^+/OC antiportér. Pro přesný popis mechanismu tohoto transportu je však třeba provést další experimenty. [29, 46, 57]

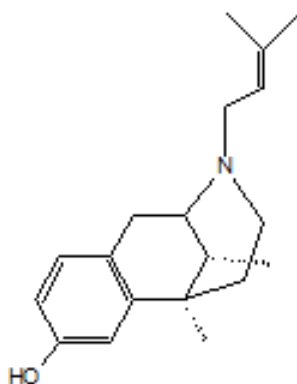


Obrázek 21: Chemická struktura oxykodonu - vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

Pentazocin *2-dimethylallyl-5,9-dimethyl-2'-hydroxybenzomorfan*

Léčivo pentazocin je chemicky derivátem 6,7-benzomorfanu, což je zjednodušená molekula morfinu (viz obrázek 22). Je využíváno jako **analgetikum** v terapii pacientů s pooperačními nebo karcinogenními bolestmi.

Jedná se o léčivo s vysokou lipofilitou a výsledky výzkumů napovídají, že kromě pasivního transportu pentazocin proniká do mozku také aktivně, za pomoci transportérů. S největší pravděpodobností se jedná o již několikrát zmíněný H⁺/OC antiportér. Dle prováděných experimentů by jistou roli mohl hrát i efluxní transportér P-gp, je tedy třeba provést detailnější studie pro přesný popis přenosu tohoto léčiva do mozku. [29, 48]

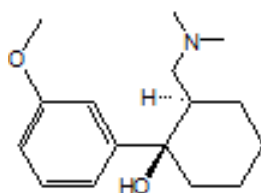


Obrázek 22: Chemická struktura pentazocinu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

Tramadol (\pm)-*trans-2-(dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyfenyl)cyklohexanol*

Otevřením piperidinového cyklu se molekula morfinu opět značně zjednoduší a vzniká skupina léčiv odvozených od 3-fenylpropylaminu (viz obrázek 23). Tramadol je sice slabým, ale i přesto používaným **analgetikem**. Má dvojitý mechanismus účinku, působí jak agonisticky na opioidní receptory, tak inhibičně na zpětné vychytávání monoaminů.

Dle prováděných výzkumů je toto léčivo, obsahující terciární aminovou skupinu a při fyziologickém pH tvořící kationickou formu, přes HEB aktivně přenášeno pomocí H⁺/OC antiportéru. [29, 58]

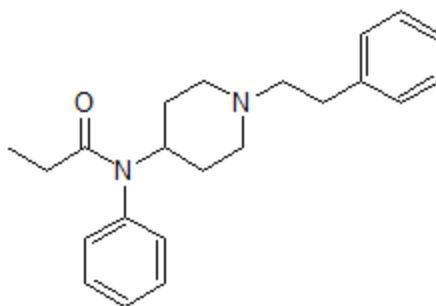


Obrázek 23: Chemická struktura tramadolu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

Fentanyl *N-fenyl-N-[1-(2-fenethyl)-4-piperidyl]propanamid*

Jedná se o další léčivo ze skupiny syntetických analogů morfinu, tentokrát o **anodyna** anilidového typu, která jsou mnohem více účinná než morfin.

Výsledky výzkumů poukazují na účast aktivního influxního transportéru při přestupu tohoto léčiva skrz HEB. Nejspíše se jedná o určitý transportér ze skupiny kationických transportérů. Vzhledem k tomu, že fentanyl je opioidním analgetikem, lze předpokládat, že je pravděpodobně rovněž substrátem pro H⁺/OC antiportér. Jelikož se jedná o léčivo lipofilního charakteru, proniká menší měrou do mozku i pasivní difuzí. Fentanyl je také substrátem pro P-gp, který může omezovat průnik léčiva přes HEB. Aktivita influxního transportéru však převažuje. [29, 59, 60]

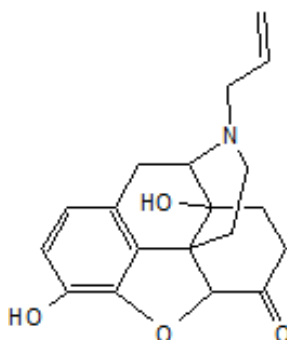


Obrázek 24: Chemická struktura fentanylu - vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

Naloxon *17-allyl-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxymorfinan-6-on*

Syntetickým analogem morfinu je naloxon, jež je ve farmakologii využíván především jako **antidotum při předávkování opioidními analgetiky**. Jelikož má léčivo vyšší lipofilitu než morfin a proniká tak přes HEB lépe, antagonizuje centrální i periferní účinky opioidních analgetik.

Výsledky vědeckých experimentů prováděných na krysách ukazují, že kromě pasivní difuze se na transportu naloxonu přes HEB opět aktivně podílí H⁺/OC antiportér. [29, 59]

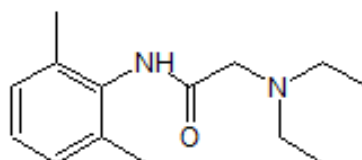


Obrázek 25: Chemická struktura naloxonu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

Lidokain *diethylaminoacet-2,6-dimethylanilid*

Lidokain patří sice k jednomu z prvních, ale stále velmi používanému **místnímu anestetiku** anilidového typu. Při použití anestetika dochází k reverzibilní blokádě vzniku a šíření vzruchu neurony, a tak se v místě aplikace dosáhne znecitlivění. Těchto vlastností se nejčastěji využívá při chirurgických zákrocích. Při intravenózním podání může léčivo účinkovat i jako **antiarytmikum**.

Již dřívější studie říkají, že lipofilní aminy, ke kterým patří i léčivo lidokain, ke svému transportu do mozkové tkáně využívají aktivní transportní systémy. Novější výzkumy tuto domněnku potvrzují a přiklánějí se k tomu, že se nejspíše jedná o stejný transportér jako v případě pentazocinu, tedy o H^+/OC antiportér. [33, 48, 61]

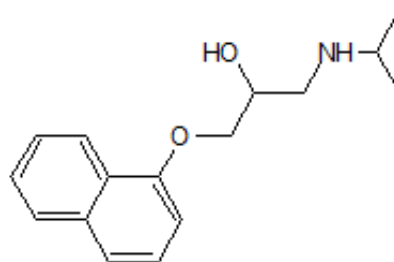


Obrázek 26: Chemická struktura lidokainu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [33]

Propranolol *(R,S)-(±)-1-isopropylamino-3-(1-naftyloxy)propan-2-ol*

Stejně jako v případě lidokainu se jedná o lipofilní amin, jeho terapeutické využití je však odlišné. Patří do obsáhlé skupiny léčiv nazývané **adrenolytika (sympatolytika)**, jež se dále dle místa svého působení dělí na blokátory α - a β -adrenerních receptorů. Propranolol tedy konkrétněji řadíme mezi β -adrenolytika, častěji se však užívá názvu **β -blokátory**. Jak jejich název napovídá, hlavním úkolem β -blokátorů je útlum činnosti sympatiku na β -adrenerních receptorech. Tento efekt se nejvíce projeví na kardiovaskulární činnosti, dojde ke zpomalení srdeční frekvence a snížení krevního tlaku. Propranolol je nejstarším, avšak stále používaným β -blokátorem, léčícím arytmií, hypertenzi a anginu pectoris.

Jak již bylo zmíněno výše u lidokainu, propranolol přes HEB nejspíše proniká pomocí H⁺/OC antiportéru. [33, 48, 49, 61, 62]

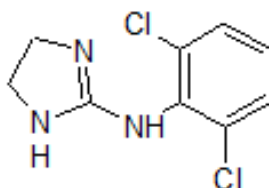


Obrázek 27: Chemická struktura propranololu - vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [33]

Klonidin 2,6-dichlor-N-(imidazolidin-2-yliden)anilin-hydrochlorid

Jedná se o léčivo strukturně odvozené od 2-iminoimidazolinu (viz obrázek 28), které proniká do CNS a ovlivňuje sympatikus. Stejně jako v případě proléčiva α -methyldopa patří mezi **α_2 -adrenomimetika**. Využívá se v **terapii vysokého krevního tlaku**, a také jako **antimigrenikum**.

Podobně jako difenhydramin či memantin je klonidin do mozku skrz HEB přenášen za pomoci H⁺/OC antiportéru. [29, 33, 49, 50]

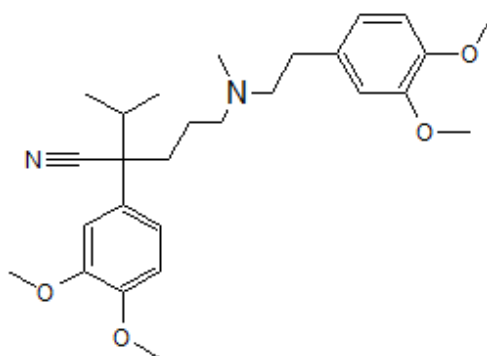


Obrázek 28: Chemická struktura klonidinu - vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

Verapamil 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-5-{{2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl)-(methyl)amino}-1-(propan-2-yl)pentannitril

Mechanismem účinku verapamilu je blokáda kalciových kanálů, a následná blokáda uvolňování neuromediátoru serotoninu, který je považován za jeden ze „spouštěčů migrény“. Migréna je pulzující bolest hlavy doprovázená nevolností a zvýšenou citlivostí na zvuky, světlo a pachy. Léčivo verapamil patří do skupiny **antimigrenik**, což jsou farmaka užívaná právě k terapii migrenózních atak. Jeho terapeutického efektu se také využívá v **léčbě hypertenze a anginy pectoris**.

Při transportu přes HEB pravděpodobně využívá stejný transportní systém jako výše zmíněná léčiva pramipexol, oxykodon či propranolol, tedy H⁺/OC antiportér. Podobně jako u fentanylu, je verapamil substrátem pro efluxní transportér P-gp, který může limitovat množství léčiva, které do mozku pronikne. [29, 49, 60, 63]



Obrázek 29: Chemická struktura verapamilu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z webové stránky [63]

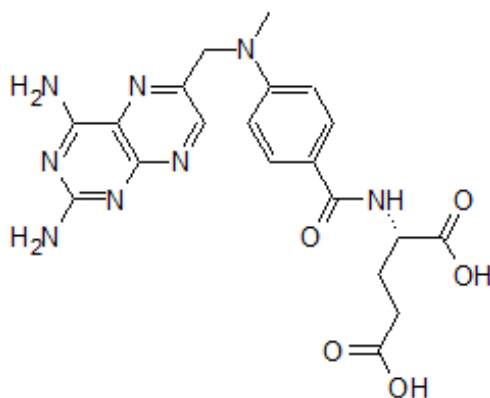
3.3 Léčiva využívající OAT a OATP

Níže budou popsána některá farmaka, která ke svému transportu z krevní cirkulace do mozkové tkáně využívají těchto anionických transportérů. Patří sem **methotrexát**, **levofloxacin**, **fexofenadin** a **cimetidin**. Ze studií posledních let také vyplývá, že vícero léčiv ze skupiny **statinů** (např. **atorvastatin**, **fluvastatin**, **pitavastatin**, **pravastatin**) je přenášeno pomocí OATP2B1. Dalšími substráty tohoto transportéru mohou být léčiva **talinolol**, **bosentan** či **mesalazin**. Transportéry OAT3 a OATP2B1 se společně podílí na přenosu **benzylpenicilinu**. [7, 64]

Methotrexát *(2S)-2-(4-[[[2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]methylamino]-benzamido)pentandiová kyselina*

Methotrexát patří do skupiny **antineoplastik** a **imunosupresiv**. Jedná se o inhibitor dihydrofolátreduktázy a je užíván k léčbě určitých druhů rakoviny, revmatoidní artritidy, lupénky a Crohnovy choroby. Při vyšších dávkách však může v organismu působit toxicky.

Již dřívější studie naznačují, že léčivo je pravděpodobně substrátem pro přenašeč OATP1A2. [55, 65, 66]

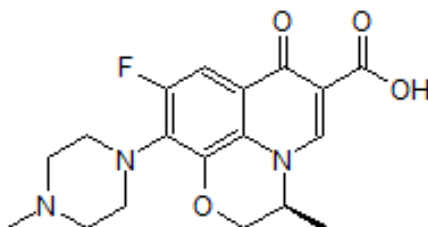


Obrázek 30: Chemická struktura methotrexátu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z webové stránky [66]

Levofloxacin *(3S)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-karboxylová kyselina*

Léčivo patří mezi **fluorchinolonová antibiotika** a využívá se při infekcích dýchacího traktu a jako prevence průjmu u cestovatelů. Pojí se s ním i nežádoucí účinky, jako záchvaty, psychózy nebo zvýšení nitrolebního tlaku.

Léčivo je substrátem transportéru OATP1A2. Transport levofloxacinu přes HEB je však omezován P-gp. Pokud je aktivita P-gp snížena, zvyšuje se akumulace léčiva v mozku, a to může přispívat k výskytu vedlejších účinků na CNS. [64, 65, 67]

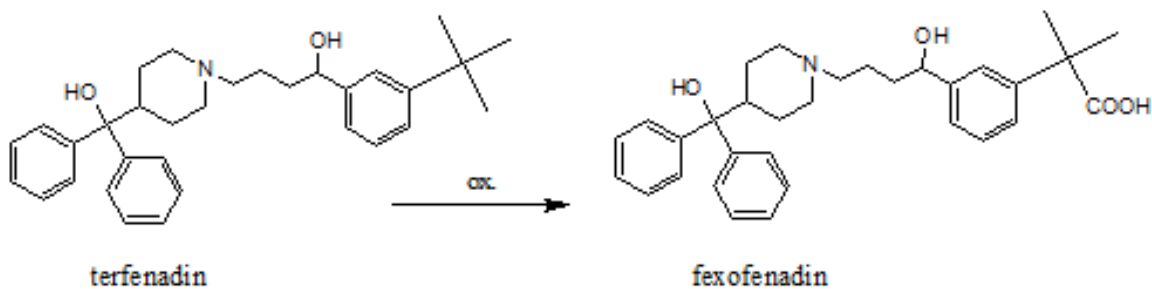


Obrázek 31: Chemická struktura levofloxacinu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z webové stránky [67]

Fexofenadin *(R,S)-4-{1-hydroxy-4-[4-(hydroxydifenylmethyl)piperin-1-yl]butyl}- α,α -dimethylfenyloctová kyselina*

Jedná se o **nesedativní antihistaminikum**, které se v současnosti využívá k úlevě od symptomů sezónních alergií. Aktivní léčivo fexofenadin vzniká oxidací proléčiva terfenadinu (viz obrázek 32), na rozdíl od kterého však již v organismu nepůsobí kardiotoxicky.

Fexofenadin má, z důvodu přítomnosti ionizovatelných funkčních skupin ve své molekule, velmi nízkou aktivitu přestupu přes HEB pasivní difuzí. Léčivo má naopak vysokou afinitu k OATP1A2. Efluxní transportér P-gp je však schopen regulovat, kolik léčiva nakonec do mozku pronikne. [33, 65, 68]

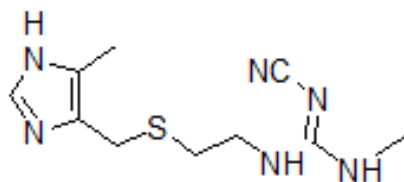


Obrázek 32: Metabolická cesta fexofenadinu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [33]

Cimetidin *2-kyan-1-methyl-3-{2-[[[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfonyl]ethyl]-guanidin*

Léčivo je antagonistou H₂ receptorů a patří tak mezi **antihistaminika**. Využívá se k léčbě peptického vředu, akutní pankreatitidy nebo gastroezofageálního refluxu.

Transport cimetidinu přes HEB je nejspíše řízen přenašečem OAT3. [33, 65]



Obrázek 33: Chemická struktura cimetidinu – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [33]

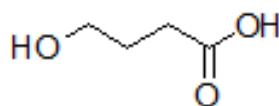
3.4 Léčiva využívající MCT1 a MCT4

Jak již bylo zmíněno, hlavní funkcí těchto transportérů je přenos monokarboxylových sloučenin (**pyruvát, laktát**) z krve přes HEB do mozku. V poslední době je také zkoumán vliv těchto přenašečů na transport různých léčiv do CNS, z nichž budou zmíněny **γ-hydroxybutyrát** a **kyselina valproová**. Transportér MCT4 se společně s výše zmíněným OATP2B1 podílí na přenosu určitých **statinů** (např. **atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin**). [21, 65]

γ-hydroxybutyrát (GHB) *4-hydroxybutanová kyselina*

Tato látka pomáhá **v terapii poruch spánku** (insomnie, narkolepsie či kataplexie). Její požití však také může způsobit rozvoj nežádoucích účinků na CNS, jako jsou záchvaty, ztráta vědomí, kóma až smrt.

Jelikož transport GHB do mozku je inhibován pyruvátem a laktátem, což jsou substráty pro MCT1, předpokládá se, že léčivo je rovněž přenášeno tímto transportérem. Prozatím je GHB jediným potvrzeným léčivem, které tento transportér využívá. [21, 65]

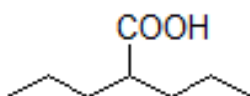


Obrázek 34: Chemická struktura GHB – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch

Kyselina valproová 2-propylpentanová kyselina

Terapeutickou funkcí tohoto širokospektrého **antiepileptika** je antikonvulzivní efekt a stabilizace nálady. V terapii se užívá buď ve formě sodné soli (valproát sodný) nebo amidu (valpromid). Hlavním účinkem léčiva je blokáda Na⁺ a Ca²⁺ kanálů a zvýšení syntézy GABA.

Transport léčiva do mozku nejspíše zajišťuje MCT4. [21, 29]



Obrázek 35: Chemická struktura kyseliny valproové – vytvořeno v programu ACD/ChemSketch, informace o struktuře čerpány z literatury [29]

3.5 Léčiva efluxovaná P-glykoproteinem

Jak již bylo zmíněno výše, P-gp je stále velmi intenzivně zkoumaným efluxním transportérem a klíčovou složkou HEB, jelikož z mozkové tkáně zpět do krve pumpuje xenobiotika a také limituje obsah léčiv, které proniknou do CNS. Pokud mají farmaka vysokou afinitu k P-gp, přes HEB neproniknou. Příkladem mohou být **antidiaroidikum loperamid** a **antiemetikum domperidon**, které pokud by do mozku pronikly, mohly by v něm způsobit vážné vedlejší účinky.

Na podobném principu fungují také efluxní transportéry BCRP a MRP. [65]

Závěr

V této bakalářské práci byly shrnuty obecně známé poznatky o hematoencefalické bariéře a jejím vztahu k transportu léčiv. Dále bylo podrobně popsáno, jakými mechanismy mohou léčiva vstupovat z krevního řečiště do mozkové tkáně. Malá a lipofilní farmaka mohou přes HEB pronikat pasivní difuzí pouze na základě koncentračního gradientu, avšak léčiva s větší molekulou či nábojem potřebují ke svému úspěšnému přenosu účast influxních transportérů. Těchto přenašečů bude v budoucnu nejspíše využíváno ve vývoji nových CNS aktivních léčiv.

Hlavní část rešerše byla věnována klinicky využívaným léčivům, která aktivním či facilitovaným transportem pronikají přes HEB, a z nichž některá známější (např. L-DOPA) zde byla podrobněji popsána. Tato heterogenní skupina léčiv byla pro přehlednost rozdělena do podkapitol dle specifických influxních transportérů, které při svém transportu využívají. Pozornost byla postupně věnována LAT1, OCT a OCTN a H⁺/OC antiportéru, OAT a OATP, a nakonec MCT1 a MCT4. Bylo také zmíněno, proč mají efluxní transportéry nezanedbatelnou úlohu v regulaci vstupu a výstupu nejen xenobiotik, ale právě také různých farmak do mozku. Vzhledem k neustále prováděným studiím na těchto zmíněných a dalších klinicky využívaných léčivech však dochází k dalším objevům a jsou odhalovány nové specifické transportéry, které by mohly k přenosu látek přispívat. Příkladem může být celkem nedávno identifikovaný H⁺/OC antiportér, který se ukazuje být klíčovým v transportu léčiv s bazickými ionizovatelnými funkčními skupinami do mozku.

Je zajímavé, že v minulosti většina léčiv nebyla primárně navržena tak, aby přes HEB aktivně pronikala. Tato vlastnost byla u farmaka většinou objevena až později a teprve poté byly prováděny výzkumy, které měly za úkol identifikovat specifické přenašeče zodpovědné za tento transport.

Tato práce shrnuje dosud známé poznatky, kterých by se mohlo v budoucnu využít při vývoji nových CNS aktivních léčiv, jež by přes HEB procházely za účasti určitého zvoleného transportéru.

Seznam použitých zdrojů

- [1] LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Lutz HEIN. *Barevný atlas farmakologie*. Překlad 5., přepracovaného a rozšířeného vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2007. ISBN 978-80-247-1672-5.
- [2] OPENSTAX COLLEGE. Structure and Function of Plasma Membranes. In: *Biology* [online]. Houston, Texas: OpenStax College, 2013 [vid. 2019-03-09], s. 139–168. ISBN 978-1-938168-09-3. Dostupné z: <http://cnx.org/content/col11448/latest/>
- [3] OPENSTAX COLLEGE. Phospholipids. In: *Biology* [online]. Houston, Texas: OpenStax College, 2013 [vid. 2019-03-09], s. 82–83. ISBN 978-1-938168-09-3. Dostupné z: <http://cnx.org/content/col11448/latest/>
- [4] LAVRÍKOVÁ, Petra. Kompartimentace metabolických drah. *Funkce buněk a lidského těla: Multimediální skripta* [online]. [vid. 2019-03-13]. Dostupné z: <http://fbt.cz/skripta/ii-premena-latek-a-energie-v-bunce/3-kompartimentace-metabolickych-drah/>
- [5] CORNELL, B. Facilitated Diffusion. *BioNinja* [online]. 2016 [vid. 2019-03-16]. Dostupné z: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-1-cell-biology/14-membrane-transport/facilitated-diffusion.html>
- [6] LI, Larry. Facilitated Diffusion (Transport): Definition & Examples. *Biology Dictionary* [online]. 5. duben 2017 [vid. 2019-03-13]. Dostupné z: <https://biologydictionary.net/facilitated-diffusion/>
- [7] SANCHEZ-COVARRUBIAS, Lucy, Lauren M. SLOSKY, Brandon J. THOMPSON, Thomas P. DAVIS a Patrick T. RONALDSON. Transporters at CNS Barrier Sites: Obstacles or Opportunities for Drug Delivery? *Current pharmaceutical design* [online]. 2014, **20**(10), 1422–1449. ISSN 1381-6128. Dostupné z: [doi:10.2174/13816128113199990463](https://doi.org/10.2174/13816128113199990463)
- [8] LI, Larry. Active Transport - Definition, Types and Examples. *Biology Dictionary* [online]. 20. říjen 2016 [vid. 2019-03-16]. Dostupné z: <https://biologydictionary.net/active-transport/>
- [9] SHAFFER, Catherine. What is Active Transport? *News-Medical.net* [online]. 28. březen 2018 [vid. 2019-03-17]. Dostupné z: <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Active-Transport.aspx>
- [10] LANGMEIER, Miloš, Dana MAREŠOVÁ a Jaroslav POKORNÝ. Fyziologie centrální nervové soustavy (CNS). In: Otomar KITTNAR. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2011, s. 573–581. ISBN 978-80-247-3068-4.
- [11] LAVRÍKOVÁ, Petra a Josef FONTANA. Likvor, hematoencefalická a hematolikvorová bariéra. *Funkce buněk a lidského těla: Multimediální skripta* [online]. [vid. 2019-02-26]. Dostupné z: <http://fbt.cz/skripta/regulacni->

mechanismy-2-nervova-regulace/12-likvor-hematoencefalicka-a-hematolikvorova-bariera/

- [12] KALVACH, Pavel a kolektiv. Hematocerebrální předěly. In: *Mozkové ischemie a hemoragie*. 3., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2010, s. 59–61. ISBN 978-80-247-7037-6.
- [13] DOSTÁLEK, Miroslav a kolektiv. Prostup látek přes hematoencefalickou bariéru. In: *Farmakokinetika*. Praha: Grada Publishing a.s., 2006, s. 94–95. ISBN 978-80-247-1464-7.
- [14] MCNAMARA, Patrick J. a Markos LEGGAS. Blood-Brain Barrier and the Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier. In: Miles HACKER, William S. MESSER a Kenneth A. BACHMANN. *Pharmacology: Principles and Practice* [online]. USA: Elsevier, 2009, s. 125. ISBN 978-0-12-369521-5.
- [15] DELI, Mária A. Drug Transport and the Blood-Brain Barrier. In: Karoly TIHANYI a Monika VASTAG, ed. *Solubility, Delivery and ADME Problems of Drugs and Drug Candidates* [online]. Budapešť, Maďarsko: Bentham Science Publishers, 2011 [vid. 2019-02-26], s. 144–166. ISBN 978-1-60805-120-5. Dostupné z: doi:10.2174/97816080512051110101
- [16] DI, Li a Edward KERNS. Uptake Transporters. In: *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization* [online]. 2. vydání. USA: Elsevier, 2008, s. 117–119. ISBN 978-0-08-055761-8.
- [17] LI, Guangzhe, Kun SHAO a Channakeshava Sokke UMESHAPPA. Recent progress in blood-brain barrier transportation research. In: Huile GAO a Xiaoling GAO. *Brain Targeted Drug Delivery Systems: A Focus on Nanotechnology and Nanoparticulates* [online]. USA: Elsevier, 2018, s. 33–38. ISBN 978-0-12-814002-4.
- [18] TAKANAGA, Hitomi, Sumio OHTSUKI, Ken-Ichi HOSOYA a Tetsuya TERASAKI. GAT2/BGT-1 as a System Responsible for the Transport of γ -Aminobutyric Acid at the Mouse Blood-Brain Barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [online]. 2001, **21**(10), 1232–1239. ISSN 0271-678X, 1559-7016. Dostupné z: doi:10.1097/00004647-200110000-00012
- [19] LYCK, Ruth a Gaby ENZMANN. *The Blood Brain Barrier and Inflammation* [online]. Cham, Švýcarsko: Springer, 2017. ISBN 978-3-319-45514-3.
- [20] SINGH, Natesh a Gerhard F. ECKER. Insights into the Structure, Function, and Ligand Discovery of the Large Neutral Amino Acid Transporter 1, LAT1. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2018, **19**(5), 1278. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19051278
- [21] DI, Li a Edward H. KERNS. *Blood-Brain Barrier in Drug Discovery: Optimizing Brain Exposure of CNS Drugs and Minimizing Brain Side Effects for Peripheral Drugs* [online]. USA: John Wiley & Sons, 2015. ISBN 978-1-118-78835-6.

- [22] PROKAI, Laszlo a Katalin PROKAI-TATRAI. Organic cation transporters (OCT and OCTN). In: *Peptide Transport and Delivery into the Central Nervous System* [online]. Švýcarsko: Birkhäuser, 2003, s. 64–65. ISBN 978-3-0348-8049-7.
- [23] POCHINI, Lorena, Mariafrancesca SCALISE, Michele GALLUCCIO a Cesare INDIVERI. OCTN Cation Transporters in Health and Disease: Role as Drug Targets and Assay Development. *Journal of Biomolecular Screening* [online]. 2013, **18**(8), 851–867. ISSN 1087-0571. Dostupné z: doi:10.1177/1087057113493006
- [24] OKURA, Takashi, Rie ITO, Naoki ISHIGURO, Ikumi TAMAI a Yoshiharu DEGUCHI. Blood–brain barrier transport of pramipexole, a dopamine D2 agonist. *Life Sciences* [online]. 2007, **80**(17), 1564–1571. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2007.01.035
- [25] VLČEK, Jiří, Eva TOPINKOVÁ a Daniela FICKOVÁ. Role P-glykoproteinového transportu v klinicky významných lékových interakcích. *Remedia – farmakoterapeutický časopis* [online]. 2002, **2002**(3), 207–213. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-interakce/Role-P-glykoproteinoveho-transportu-v-klinicky-vyznamnych-lekovych-interakcich/6-ae-fl.magarticle.aspx>
- [26] KAGEYAMA, Takashi, Masaru NAKAMURA, Akinori MATSUO, Yasuomi YAMASAKI, Yoshinobu TAKAKURA, Mitsuru HASHIDA, Yoshikatsu KANAI, Mikihiro NAITO, Takashi TSURUO, Nagahiro MINATO a Shun SHIMOHAMA. The 4F2hc/LAT1 complex transports L-DOPA across the blood–brain barrier. *Brain Research* [online]. 2000, **879**(1–2), 115–121. ISSN 00068993. Dostupné z: doi:10.1016/S0006-8993(00)02758-X
- [27] AUDUS, Kenneth L. a Ronald T. BORCHARDT. Characteristics of the Large Neutral Amino Acid Transport System of Bovine Brain Microvessel Endothelial Cell Monolayers. *Journal of Neurochemistry* [online]. 1986, **47**(2), 484–488. ISSN 00223042. Dostupné z: doi:10.1111/j.1471-4159.1986.tb04527.x
- [28] LEE, Kyeong-Eun a Young-Sook KANG. Characteristics of L-citrulline transport through blood-brain barrier in the brain capillary endothelial cell line (TR-BBB cells). *Journal of Biomedical Science* [online]. 2017, **24**(1), 28. ISSN 1423-0127. Dostupné z: doi:10.1186/s12929-017-0336-x
- [29] DOLEŽAL, Martin, Kamil MUSÍLEK, Marta KUČEROVÁ, Miroslav MILETÍN, Veronika OPLETALOVÁ a Petr ZIMČÍK. *Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém*. Praha: Karolinum: Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2013. ISBN 978-80-246-2382-5.
- [30] Parkinson's Disease Information Page. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* [online]. [vid. 2019-03-29]. Dostupné z: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Parkinsons-Disease-Information-Page>

- [31] SVEINBJORNSDOTTIR, Sigurlaug. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* [online]. 2016, **139**, 318–324. ISSN 00223042. Dostupné z: doi:10.1111/jnc.13691
- [32] KALIA, Lorraine V. a Anthony E. LANG. Parkinson's Disease. *The Lancet* [online]. 2015, **386**(9996), 896–912. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
- [33] DOLEŽAL, Martin, Veronika OPLETALOVÁ, Miroslav MILETÍN, Petr ZIMČÍK a Marta KUČEROVÁ. *Farmaceutická chemie léčiv působících na autonomní nervový systém*. Praha: Karolinum: Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2009. ISBN 978-80-246-1633-9.
- [34] Methyldopa. *Drugs.com* [online]. [vid. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.drugs.com/monograph/methyldopa.html>
- [35] DICKENS, David, Steven D. WEBB, Svetlana ANTONYUK, Athina GIANNOUDIS, Andrew OWEN, Steffen RÄDISCH, S. Samar HASNAIN a Munir PIRMOHAMED. Transport of gabapentin by LAT1 (SLC7A5). *Biochemical Pharmacology* [online]. 2013, **85**(11), 1672–1683. ISSN 00062952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2013.03.022
- [36] TAKAHASHI, Yu, Tomohiro NISHIMURA, Kei HIGUCHI, Saki NOGUCHI, Yuma TEGA, Toshiki KUROSAWA, Yoshiharu DEGUCHI a Masatoshi TOMI. Transport of Pregabalin Via L-Type Amino Acid Transporter 1 (SLC7A5) in Human Brain Capillary Endothelial Cell Line. *Pharmaceutical Research* [online]. 2018, **35**(12), 246. ISSN 0724-8741, 1573-904X. Dostupné z: doi:10.1007/s11095-018-2532-0
- [37] VAN BREE, Joost B. M. M., Kenneth L. AUDUS a Ronald T. BORCHARDT. Carrier-Mediated Transport of Baclofen Across Monolayers of Bovine Brain Endothelial Cells in Primary Culture. *Pharmaceutical Research* [online]. 1988, **5**(6), 369–371. ISSN 1573-904X. Dostupné z: doi:10.1023/A:1015959628008
- [38] VAN BREE, Joost B. M. M., Corrie D. HEIJLIGERS-FEIJEN, Albertus G. DE BOER, Meindert DANHOF a Douwe D. BREIMER. Stereoselective Transport of Baclofen Across the Blood–Brain Barrier in Rats as Determined by the Unit Impulse Response Methodology. *Pharmaceutical Research* [online]. 1991, **8**(2), 259–262. ISSN 1573-904X. Dostupné z: doi:10.1023/A:1015812725011
- [39] GOLDENBERG, G. J., H. Y. LAM a A. BEGLEITER. Active carrier-mediated transport of melphalan by two separate amino acid transport systems in LPC-1 plasmacytoma cells in vitro. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 1979, **254**(4), 1057–1064. ISSN 0021-9258, 1083-351X.
- [40] Melphalan. *DrugBank* [online]. [vid. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01042>
- [41] SINGH, Rajesh K., Sahil KUMAR, D.N. PRASAD a T.R. BHARDWAJ. Therapeutic journey of nitrogen mustard as alkylating anticancer agents: Historic to future

- perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2018, **151**, 401–433. ISSN 02235234. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2018.04.001
- [42] BALALI-MOOD, Mahdi a Mehrdad HEFAZI. The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulphur mustard poisoning. *Fundamental and Clinical Pharmacology* [online]. 2005, **19**(3), 297–315. ISSN 0767-3981, 1472-8206. Dostupné z: doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00325.x
- [43] HIGUCHI, Kei, Atsushi KITAMURA, Takashi OKURA a Yoshiharu DEGUCHI. Memantine transport by a proton-coupled organic cation antiporter in hCMEC/D3 cells, an in vitro human blood-brain barrier model. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. 2015, **30**(2), 182–187. ISSN 13474367. Dostupné z: doi:10.1016/j.dmpk.2014.12.006
- [44] SEKHAR, Gayathri N., Ana R. GEORGIAN, Lisa SANDERSON, Gema VIZCAY-BARRENA, Rachel C. BROWN, Paula MURESAN, Roland A. FLECK a Sarah A. THOMAS. Organic cation transporter 1 (OCT1) is involved in pentamidine transport at the human and mouse blood-brain barrier (BBB). *PLOS ONE* [online]. 2017, **12**(3), e0173474. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0173474
- [45] YAMAZAKI, Masahiro, Hideaki FUKUOKA, Osamu NAGATA, Hideo KATO, Yasuo ITO, Tetsuya TERASAKI a Akira TSUJI. Transport Mechanism of an H1-Antagonist at the Blood-Brain Barrier: Transport Mechanism of Mepyramine Using the Carotid Injection Technique. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [online]. 1994, **17**(5), 676–679. ISSN 0918-6158, 1347-5215. Dostupné z: doi:10.1248/bpb.17.676
- [46] SHIMOMURA, Keita, Takashi OKURA, Sayaka KATO, Pierre-Olivier COURAUD, Jean-Michel SCHERRMANN, Tetsuya TERASAKI a Yoshiharu DEGUCHI. Functional expression of a proton-coupled organic cation (H⁺/OC) antiporter in human brain capillary endothelial cell line hCMEC/D3, a human blood-brain barrier model. *Fluids and Barriers of the CNS* [online]. 2013, **10**(1), 8. ISSN 2045-8118. Dostupné z: doi:10.1186/2045-8118-10-8
- [47] SUZUKI, Toyofumi, Takahiko AOYAMA, Naoto SUZUKI, Masaru KOBAYASHI, Toshiro FUKAMI, Yoshiaki MATSUMOTO a Kazuo TOMONO. Involvement of a proton-coupled organic cation antiporter in the blood-brain barrier transport of amantadine: Influx Transport of Amantadine at the Blood-Brain Barrier. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* [online]. 2016, **37**(6), 323–335. ISSN 01422782. Dostupné z: doi:10.1002/bdd.2014
- [48] SUZUKI, Toyofumi, Yoshiaki MORIKI, Hiroko GOTO, Kazuo TOMONO, Manabu HANANO a Jun WATANABE. Investigation on the Influx Transport Mechanism of Pentazocine at the Blood-Brain Barrier in Rats Using the Carotid Injection Technique. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [online]. 2002, **25**(10), 1351–1355. ISSN 09186158, 13475215. Dostupné z: doi:10.1248/bpb.25.1351
- [49] WANG, Xinyi, Bowen QI, Huifang SU, Jianbo LI, Xun SUN, Qin HE, Yao FU a Zhirong ZHANG. Pyrilamine-sensitive proton-coupled organic cation (H⁺/OC)

- antiporter for brain-specific drug delivery. *Journal of Controlled Release* [online]. 2017, **254**, 34–43. ISSN 01683659. Dostupné z: doi:10.1016/j.jconrel.2017.03.034
- [50] ANDRÉ, Pascal, Marcel DEBRAY, Jean-Michel SCHERRMANN a Salvatore CISTERNINO. Clonidine Transport at the Mouse Blood-Brain Barrier by a New H⁺ Antiporter that Interacts with Addictive Drugs. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [online]. 2009, **29**(7), 1293–1304. ISSN 0271-678X, 1559-7016. Dostupné z: doi:10.1038/jcbfm.2009.54
- [51] LEE, Na-Young, Hyung-Ok CHOI a Young-Sook KANG. The Acetylcholinesterase Inhibitors Competitively Inhibited an Acetyl l-Carnitine Transport Through the Blood–Brain Barrier. *Neurochemical Research* [online]. 2012, **37**(7), 1499–1507. ISSN 0364-3190, 1573-6903. Dostupné z: doi:10.1007/s11064-012-0723-3
- [52] KIM, Mi-Hwa, Han-Joo MAENG, Kyung-Ha YU, Kyeong-Ryoon LEE, Takashi TSURUO, Dae-Duk KIM, Chang-Koo SHIM a Suk-Jae CHUNG. Evidence of carrier-mediated transport in the penetration of donepezil into the rat brain. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2010, **99**(3), 1548–1566. ISSN 00223549. Dostupné z: doi:10.1002/jps.21895
- [53] DICKENS, David, Andrew OWEN, Ana ALFIREVIC, Athina GIANNOUDIS, Andrea DAVIES, Babette WEKSLER, Ignacio A. ROMERO, Pierre-Olivier COURAUD a Munir PIRMOHAMED. Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2012, **83**(6), 805–814. ISSN 00062952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2011.12.032
- [54] Pentamidine. *DrugBank* [online]. [vid. 2019-04-06]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00738>
- [55] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. 3. díl: Speciální část. In: *Český lékopis 2017: Tištěná verze (1.-4. díl)*. Praha: Grada Publishing a.s., 2017, s. 2628, 2956. ISBN 978-80-271-0500-7.
- [56] TSUJI, Akira. Small Molecular Drug Transfer across the Blood-Brain Barrier via Carrier-Mediated Transport Systems. *NeuroRx* [online]. 2005, **2**(1), 54–62. ISSN 1545-5343. Dostupné z: doi:10.1602/neurorx.2.1.54
- [57] BOSTRÖM, E. In Vivo Blood-Brain Barrier Transport of Oxycodone in the Rat: Indications for Active Influx and Implications for Pharmacokinetics/Pharmacodynamics. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2006, **34**(9), 1624–1631. ISSN 0090-9556. Dostupné z: doi:10.1124/dmd.106.009746
- [58] KITAMURA, Atsushi, Kei HIGUCHI, Takashi OKURA a Yoshiharu DEGUCHI. Transport Characteristics of Tramadol in the Blood–Brain Barrier. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2014, **103**(10), 3335–3341. ISSN 00223549. Dostupné z: doi:10.1002/jps.24129

- [59] SUZUKI, Toyofumi, Aya OHMURO, Mariko MIYATA, Takayuki FURUISHI, Shinji HIDAHA, Fumihiko KUGAWA, Toshiro FUKAMI a Kazuo TOMONO. Involvement of an influx transporter in the blood-brain barrier transport of naloxone. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* [online]. 2010, **31**(4), 243–252. ISSN 01422782, 1099081X. Dostupné z: doi:10.1002/bdd.707
- [60] HENTHORN, Thomas K., Yaoquan LIU, Mrinal MAHAPATRO a Kenny Y. M. NG. Active transport of fentanyl by the blood-brain barrier. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* [online]. 1999, **289**(2), 1084–1089. ISSN 0022-3565, 1521-0103.
- [61] PARDRIDGE, W. M., R. SAKIYAMA a G. FIERER. Blood-brain barrier transport and brain sequestration of propranolol and lidocaine. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [online]. 1984, **247**(3), 582–588. ISSN 0363-6119, 1522-1490. Dostupné z: doi:10.1152/ajpregu.1984.247.3.R582
- [62] Betablokátoři (betalytika). *Velký lékařský slovník* [online]. [vid. 2019-04-19]. Dostupné z: <http://lekarske.slovníky.cz/lexikon-pojem/betablokatory-betalytika-5>
- [63] Verapamil. *DrugBank* [online]. [vid. 2019-04-20]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00661>
- [64] KALLIOKOSKI, A. a M. NIEMI. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2009, **158**(3), 693–705. ISSN 0007-1188. Dostupné z: doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x
- [65] URQUHART, Bradley L. a Richard B. KIM. Blood-brain barrier transporters and response to CNS-active drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2009, **65**(11), 1063–1070. ISSN 0031-6970, 1432-1041. Dostupné z: doi:10.1007/s00228-009-0714-8
- [66] Methotrexate. *PubChem* [online]. [vid. 2019-04-20]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126941>
- [67] Levofloxacin. *ChemSpider* [online]. [vid. 2019-04-20]. Dostupné z: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.131410.html>
- [68] CVETKOVIC, Mirjana, Brenda LEAKE, Martin F FROMM, Grant R WILKINSON a Richard B KIM. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine [online]. 1999, **27**(8), 866–71. Dostupné z: doi:10.1016/S0009-9236(99)80349-X