

# ABC-transportørenes betydning for effekt og omsetning av legemidler

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Transport av legemidler er en forutsetning for at de skal kunne nå frem til virkestedet. I tillegg er legemiddeltransport nødvendig for å fjerne legemidler fra kroppen. Innenfor den store familien med ABC (ATP-bindende kassett)-transportører finnes det flere proteiner som har betydning for farmakokinetikken. I denne oversiktsartikkelen presenteres ABC-transportører som man i dag vet har betydning for basal og klinisk farmakologi. Det gis et innblikk i denne viktige gruppen av transportproteiner fra en klinisk synsvinkel.

**Materiale og metode.** Denne oversikten er basert på et ikke-systematisk litteratursøk i databasen PubMed samt på resultater fra vårt eget arbeid.

**Resultater.** Medlemmer i subfamiliene ABCB og ABCC er mest kjent for sitt bidrag til multimedikamentell resistens mot cellegifter og antibiotika. Det er også vist at ABCB1 (P-glykoprotein) danner en funksjonell barriere i tarmen og blod-hjerne-barrieren ved å pumpe ut potensielt toksiske substanser. Nyere forskning tyder på at ABC-transportører spiller en viktig rolle i absorpsjon, distribusjon og eliminasjon av mange legemidler og at deres funksjon varierer avhengig av individets genotype.

**Fortolkning.** Økt kunnskap om ABC-transportører kan åpne for individualisert terapi.

Arne Martin Slåtsve  
Aina Westrheim Ravna  
Roy Andre Lyså

Forskningsgruppe for medisinsk farmakologi og toksikologi  
Institutt for medisinsk biologi  
Det helsevitenskapelige fakultet  
Universitetet i Tromsø

Georg Sager

georg.sager@uit.no  
Forskningsgruppe for medisinsk farmakologi og toksikologi  
Institutt for medisinsk biologi  
Det helsevitenskapelige fakultet  
Universitetet i Tromsø  
Tromsø  
og  
Klinisk farmakologisk fagområde  
Laboratoriemedisin  
Diagnostisk klinikk  
Universitetssykehuset Nord-Norge

I cellemembranen sitter mange ulike typer pumper som har evnen til å transportere kroppsegne og kroppsfremmede stoffer inn og ut av cellene. ABC (ATP-bindende kassett)-transportører finnes i både eukaryote og prokaryote celler. Hos mennesket er det påvist 49 ABC-gener, som deles inn i sju subfamilier og angis med bokstavene A–G (1). En av disse subfamiliene (ABCA) er omtalt i Tidsskriftet tidligere (2). Den har en sentral rolle i cellulær lipidtransport.

Pumpeproteiner i cellemembranen har også farmakologisk betydning. Denne artikkelen omhandler de ABC-transportører som vi i dag vet har slik betydning. Det mest kjente medlem av denne familien er ABCB1 (P-glykoprotein), første gang beskrevet av Victor Ling i 1976 (3). Ved et søk i databasen PubMed kommer det frem nær 15 000 originalartikler og 2 000 oversiktsartikler som omhandler ABCB1. Dette transportproteinet er også tidligere omtalt i Tidsskriftet (4). Vi henviser hovedsakelig til oversiktsartikler, men også til et begrenset antall originalartikler.

## Materiale og metode

Denne oversiktsartikkelen er basert på et ikke-systematisk litteratursøk i databasen PubMed samt på resultater fra forfatterens eget arbeid innen feltet.

## Pumpearkitektur

Primærstrukturen av ABC-transportører utviser stor variasjon, fra 600 til 5 000 amino-

syre (5). ABCB1 består av 1 280 aminosyrer, har en molekylvekt på 170 kDa, har to ATP-bindingsområder (NBD) og to transmembrane områder (TMD), som vist i figur 1. Noen av disse pumpene er såkalte halvtransportører med bare én NBD og én TMD. Ett eksempel på dette er ABCG2, bedre kjent som BCRP (humant brystkreftresistensprotein).

Strukturer til flere forskjellige typer ABC-transportører er blitt løst ved hjelp av røntgenkristallografi. På grunnlag av dette er det mulig å lage molekylmodeller av beslektede proteiner ved hjelp av avansert datateknologi. Vi har laget en modell av ABCB1 (6) basert på krystallstrukturen til ABC-transportøren Sav1866 i gule stafylokokker (7). Området for substratbinding i vår modell av ABCB1 (8) ble verifisert med krystallstrukturen som man lyktes å fremstille i 2009 (9). I en oversiktsartikkel har vi beskrevet denne teknologien for ABC-transportører (10).

## Funksjonelle karaktertrekk

ABC-transportører er energikrevende pumper for organiske ioner, deriblant legemidler. Hydrolysen av ATP er direkte koblet til translokasjonen av substrat gjennom membranen. Figur 2 viser at pumpeaktiviteten kan deles inn i fire trinn:

- Gjenkjenning av substratet
- Substratet binder seg og transportøren lukkes mot det intracellulære rommet
- ATPasene stimuleres slik at kjemisk energi frigjøres, transportøren åpner seg mot det ekstracellulære rommet og substratet frigjøres
- Transportøren går tilbake til sin utgangskonformasjon og er klar for å ta imot et nytt substrat

## Hovedbudskap

- ABC-transportører bruker ATP for å frakte endogene og kroppsfremmede substanser over membraner
- ABC-transportørene er involvert i farmakokinetiske prosesser og interaksjoner mellom legemidler
- ABC-transportørens funksjon varierer avhengig av individets genotype
- Økt kunnskap om ABC-transportører kan åpne for individualisert terapi

**Absorpsjon av legemidler fra mage-tarm-kanalen**

Kvalitativt kan farmakokinetikken deles inn tre prosesser: absorpsjon, distribusjon og eliminasjon. Det har vist seg at ABC-transportører spiller en viktig rolle i disse prosessene (11). Ved peroral administrasjon vil de fleste medikamenter bli absorbert i tynntarmen. Lipofile medikamenter diffunderer passivt gjennom enterocytene, og graden av massetransport er derfor avhengig av konsentrasjonsgradienter. Gjennomblødningen sørger for at konsentrasjonen på basalsiden av enterocytten er lav og vedlikeholder således konsentrasjonsgradienten.

Hydrofile legemidler transporteres inn i enterocytten ved hjelp av pumper i SLC-familien (solute carrier) (12) og fraktes videre ut i portablodet ved hjelp av ABCC1 (MRP1) og andre transportører som er lokalisert i den basolaterale membranen (13). Okkluderende celleforbindelser danner en strukturell barriere mellom tarmlumen og portablodet. I tillegg danner enterocytten en funksjonell barriere i form av transportører og metaboliserende enzymer slik som CYP (cytokrom P450), GST (glutation-S-transferase) og UGT (UDP-glukuronosyltransferase) (13–15).

**Biologisk tilgjengelighet**

Biologisk tilgjengelighet (F) sier hvor stor del av dosen som kommer til systemkretsløpet. ABCB1 er uttrykt i den apikale membranen, og proteinuttrykket øker fra duodenum til colon og fra tarmkrypt mot tarmtott (13, 16). Ettersom mesteparten av kroppsfremmede stoffer absorberes i tottene, er lokaliseringen hensiktsmessig for effektiv utpumping av potensielt toksiske stoffer.

ABCB1 har en lav substratspesifisitet, slik at også flere legemidler blir pumpet til-

bake til tarmlumen. Dette reduserer absorpsjonen av cellegifter, antibiotika, antivirale midler, kalsiumkanalblokkere og immun-supprimerende midler (17). Førstepassasje-effekten skyldes derfor ikke bare stor metabolsk kapasitet i hepatocytter og enterocytter, men også aktiviteten av ABCB1 i tarmveggen. Til sammen gir dette en betydelig redusert biotilgjengelighet av enkelte legemidler (18).

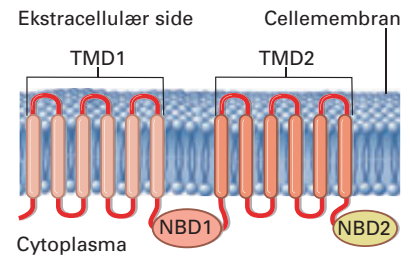
**Hemming av ABCB1 gir økt biologisk tilgjengelighet**

I slutten av 1970-årene ble det observert at kinidin økte biotilgjengeligheten av digoksin når de to legemidlene ble gitt samtidig (19). Først tidlig i 1990-årene ble det klart at de to stoffene var henholdsvis inhibitor og substrat for ABCB1 (20). Ulike studier viste at kombinasjonen førte til 30% økt biotilgjengelighet samt 35% og 29% reduksjon i henholdsvis biliær og renal ekskresjon av digoksin (21). Tilsvarende interaksjoner er funnet for andre legemidler. Biotilgjengeligheten av paklitaksel ble åttedoblet ved samtidig inntak av med inhibitorer ciklosporin A i en studie med kreftpasienter (22). Dette er bekreftet i oppfølgende studier på andre krefttyper med andre kombinasjoner av legemidler (18).

I dag administreres ca. 25% av alle cellegifter peroralt. Ved å utnytte kunnskap om interaksjoner med ABC-transportører og andre pumper vil andelen kunne øke betydelig. Fremtiden vil vise om kombinasjonen av perorale cellegifter og ABCB1-inhibitorer er like effektiv som intravenøs behandling.

**Biologisk tilgjengelighet er avhengig av genotype**

Hos mennesket er det mange enkeltnukleotidpolymorfismer (SNP) i ABCB1 (23).

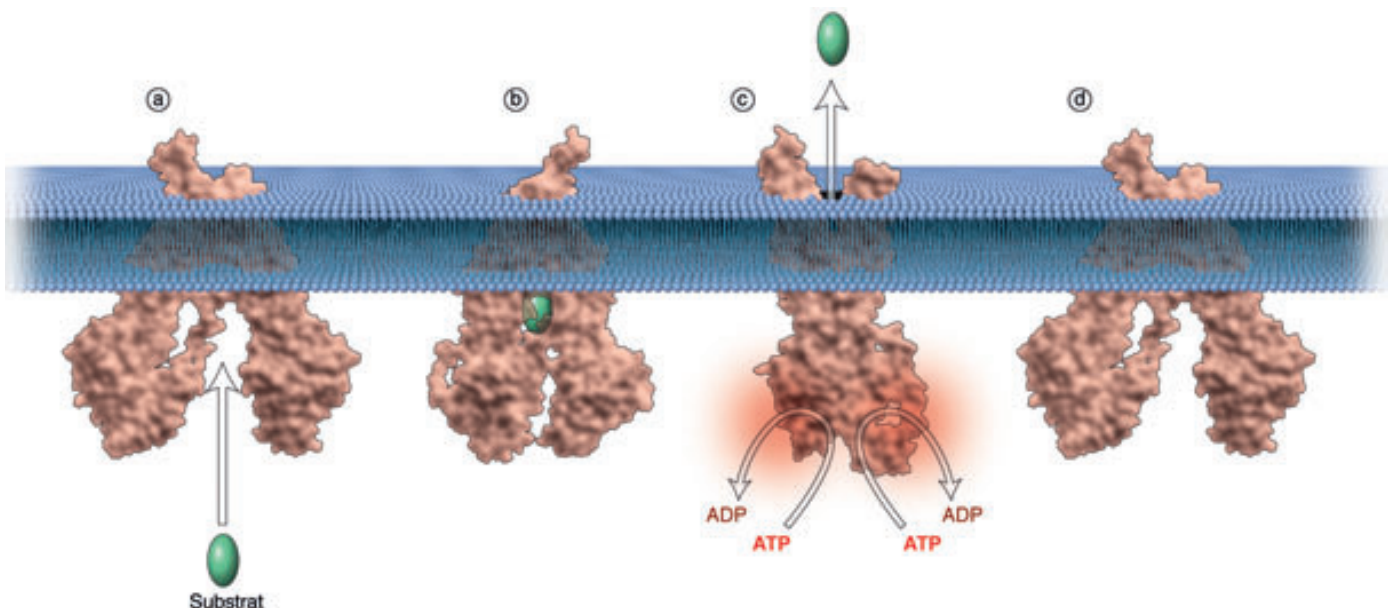


**Figur 1** Topologi (sekundærstruktur) av en ABC-transportør slik som ABCB1 (P-glykoprotein). Pumpene i eukaryote celler har som regel to nukleotidbindingsområder (NBD) som katalyserer hydrolysen av ATP. To andre områder går gjennom membranen (TMD) og former kanalen, som gjenkjenner og ferger substratet ut av cellen

Dette temaet er også berørt i en artikkel i Tidsskriftet om dosering av cellegifter (24). Det første eksemplet på såkalt genotype-avhengig biotilgjengelighet kom i 2000, da det ble påvist signifikant korrelasjon mellom mutasjonen 3435C/T (SNP i ekson 26) og økt biotilgjengelighet av ABCB1-substratet digoksin (25). Homozygote bærere hadde nedsatt uttrykk av ABCB1 i enterocytene og økte verdier av digoksin i plasma. Senere studier har vist at frekvensen av 3435C/T-mutasjonen varierer mellom ulike folkeslag. Kunnskapen om genotypeavhengig biotilgjengelighet kan bidra til individtilpasset farmakoterapi.

**Andre ABC-transportører i mage-tarm-kanalen**

ABCG2 kan sammen med ABCB1 bidra til redusert biologisk tilgjengelighet fordi ABCG2 har mange felles substrater med ABCB1 (26). Dette pumpeproteinet uttryk-



**Figur 2** Cellulær utpumping av et legemiddel som er substrat for en ABC-transportør. a) Substratet gjenkjennes av transportøren. b) Substratet binder seg til bindingssetet. Dette gjør at transportøren lukkes mot det intracellulære rommet og at c) ATPasene stimuleres slik at kjemisk energi frigjøres. Dermed åpnes transportøren mot det ekstracellulære rommet og substratet blir presset ut. Deretter går transportøren tilbake til sin utgangskonformasjon d) og er klar for å ta imot et nytt substrat

kes i stor grad i enterocyttenes apikale membran i jejunum, men også i duodenum, ileum og colon (13).

I subfamilie C (ABCC) finnes det pumpeproteiner for organiske anioner. ABCC1 (MRP1) er lokalisert i den basolaterale membranen i kryptcellene i tynntarmen, der den transporterer legemidler og andre stoffer ut av cellen og inn i portablodet. Eksempler er vinkristin, daunorubicin og doksorubicin eller konjugater med glutation (GSH), glukuronsyre og sulfat (13). ABCC2 (MRP2) sitter apikalt og pumper stoffer som er blitt konjugert med glutation ut i tarmen. Dette passer med observasjonene av at det er en korrelasjon mellom uttrykket av GST og ABCC2 proksimalt i tynntarmen (13).

I motsetning til ABCC2 sitter ABCC3 (MRP3) i den basolaterale membranen, og det relative uttrykket er høyere i ileum og colon enn i duodenum og jejunum (13). Pumpen har stor affinitet for gallesalter, noe som kan tyde på en rolle i det enterohepatiske kretsløpet (13). ABCC3 har flere felles substrater med ABCC2 og ABCB1 (bile salt export pump, BSEP). Andre ABC-transportører er også påvist i mage-tarm-kanalen, men deres rolle er ikke klarlagt.

### Blod-hjerne-barrieren

Distribusjonen av legemidler til ulike vev og organer (det gjelder både hastighet og omfang) er avhengig av blodgjennomstrømmingen og legemidlets evne til å penetrere inn i vevene. Blod-hjerne-barrieren består av kapillærenes endotelceller omgitt av et lag astrocytter og har kroppens høyeste forekomst av okkluderende celleforbindelser. Konsekvensen av dette er at hydrofile legemidler må transporteres transcellulært for å komme inn i hjernen. Dette forhindrer opp-tak av stoffer som er polare eller bundet til proteiner. Derimot ville lipofile legemidler og potensielt toksiske substanser kunne difundere fritt gjennom barrieren hvis ikke ABC-transportører pumpet slike stoffer tilbake til blodet (21).

ABCB1 ble funnet i blod-hjerne-barrieren i 1992 (27). Frem til nå er det påvist 15 ulike legemiddeltransportører i barrieren (28). I likhet med de andre pumpene finner man ABCB1 i endotelcellenes luminale membran, der den pumper medikamentene tilbake til blodet.

Ved å sammenlikne ABCB1-knockoutmus og villtypemus fant man at konsentrasjonene etter én enkelt dose av metadon, nelfinavir, guinidin, ivermektin, amidaron, digoksin eller verapamil var minst ti ganger høyere i hjernen hos mus som manglet ABCB1 (28). Etter ti dager med gjentatt dosering observerte man imidlertid ingen signifikant forskjell i konsentrasjonen av amitriptylin (ABCB1-substrat) mellom knockoutmus og villtypemus (29). Resultatet kan forklares ved at aktiviteten av andre ABC-transportører ble oppregulert. Det er vist at uttrykket av ABCG2, som har over-

lappende substratspesifisitet med ABCB1, er tre ganger høyere hos mus som mangler ABCB1 enn hos villtypemus (30).

### Farmakoresistent epilepsi

Farmakoresistent epilepsi er omtalt i Tidskriftet tidligere (31). Etter epileptiske anfall er det påvist økt uttrykk av ABCB1, ikke bare i endotelet i blod-hjerne-barrieren, men også i området for det epileptogene fokus (32). Dette betyr at antiepileptika får en lavere distribusjon til hjernen og at nevroner som er involvert i den epileptiske aktiviteten øker utpumpingen av disse legemidlene. Det er derfor foreslått at ABCB1 kan være involvert i patogenesen av farmakoresistent epilepsi.

Det er mulig at inhibitorer av pumpen kan være nøkkelen til en bedre behandling, men man må være oppmerksom på risikoen for utilsiktede nevrotoksiske reaksjoner. I flere studier er det avdekket uheldige bivirkninger. Samtidig administrasjon av loperamid og ABCB1-inhibitoren kinidin ga betydelig respirasjonsdepresjon hos friske forsøkspersoner (33). Gjennom evolusjonen har trolig disse pumpene utviklet seg for å beskytte vevene mot toksiske stoffer. Nå legger man derfor mer vekt på alternative strategier for å påvirke ABCB1-aktiviteten (34).

### Legemiddelmetabolisme

Legemiddelmetabolismen foregår hovedsakelig i leveren, ved hjelp av ulike enzym-systemer. I tillegg til det metabolske apparatet er også transportkapasiteten inn i hepatocytten viktig. For noen legemidler blir både proteinbundet og fritt medikament transportert inn i cellen og metabolisert. Dette er kjennetegnet på en ikke-restriktiv eliminering, som er typisk for legemidler som er utsatt for førstestapasjeeffekt. Den effektive transporten inn i hepatocytten skyldes pumper i SLC-familien (17). For andre legemidler er det bare den frie fraksjonen som transporteres inn i hepatocytten og er tilgjengelig for enzymapparatet. Dette kalles derfor restriktiv eliminering.

Etter at legemidlene er omdannet og konjugert, blir de vannløselige metabolittene pumpet ut i blodet ved hjelp av ABCC1 (17). Blodet transporterer disse metabolittene til nyrene, der de skilles ut. Andre legemidler som transporteres inn i leveren, skilles ut i gallen ved hjelp av ABCC2, enten uomdannet eller som metabolitter (17, 35). Dette viser et velorganisert system med de ulike pumpene polart fordelt mellom den basolaterale og den apikale membranen.

### Renal utskilling av legemidler

Hydrofile stoffer, inklusive legemidler eller legemiddelmetabolitter, skilles ut i urinen. Elimineringen skjer ved tre ulike prosesser. En av disse er glomerulær filtrasjon, hvor maksimalt 10 % av nyreblodet renses. Legemidler som har en renal clearance på mer enn 120 ml/min, blir i tillegg pumpet ut i preurinen av transportører i nyretubuli. I

løpet av de ti siste årene er disse pumpene blitt karakterisert (36–42). Basolateralt sitter transportører i SLC-familien. De fjerner legemidler og metabolitter fra blodet. På den apikale siden av tubuluscellene sitter ABCB1, ABCC2 og ABCC4. Her er det også et velorganisert system som sikrer vektoriell transport gjennom cellene.

Bruken av inhibitorer har vært lite undersøkt, men probenecid er det klassiske eksemplet på en inhibitor med farmakoterapeutisk betydning. Probenecid er en uspesifikk hemmer av organiske aniontransportører, inklusive ABCC-transportørene og OAT-gruppen av SLC-transportører (43) I tiden etter den annen verdenskrig, da penicillin var mangelvare, ble probenecid tatt i bruk for å hemme den vektorielle transporten gjennom tubuluscellene og redusere utskillingen i urinen. Dermed ble effekten av den enkelte dosen forlenget. I motsetning til glomerulærfiltrasjon og tubulær ekskresjon vil passiv tubulær reabsorpsjon redusere den renale elimineringen av mange legemidler. Dette motvirkes av blant annet ABCB1, som sitter i den apikale membranen og pumper de reabsorberte stoffene tilbake til preurinen (40).

### Farmakoterapi som skreddersøm

ABC-transportører er funnet i mage-tarmkanalen og i lever, hjerne og nyre. Det er også påvist ABC-transportører i de fleste andre vev man har undersøkt, eksempelvis hjerte (44), lunger (45), placenta (45, 46) og testikler (45). En lang rekke legemidler fungerer som substrater eller inhibitorer for ABCB1 (4) og ABCC1-6 (47).

Den nye kunnskapen om legemiddeltransport har gjort farmakologien enda mer kompleks. Kliniske farmakologer kan imidlertid utnytte denne viten til å forklare individuelle variasjoner i legemiddelrespons, som et supplement til endringer forårsaket av enzymfamilien cytokrom P450. For klinisk medisin kan det bety en mer rasjonell og individualisert farmakoterapi.

#### Arne Martin Slåtsve (f. 1980)

er turnuslege ved Nordlandssykehuset i Bodø.  
Ingen oppgitte interessekonflikter.

#### Aina Westheim Ravna (f. 1971)

er cand.scient. i biologi, cand.mag. i kjemi og dr.scient. i farmakologi. Hun er forsker ved Medisinsk farmakologi og toksikologi, Institutt for medisinsk biologi.  
Ingen oppgitte interessekonflikter.

#### Roy Andre Lyså (f. 1967)

er siv.ing. innen bioteknologi og dr.scient i farmakologi. Han er avdelingsingeniør ved Medisinsk farmakologi og toksikologi, Institutt for medisinsk biologi.  
Ingen oppgitte interessekonflikter.

**Georg Sager (f. 1951)**

er dr.med. og spesialist i klinisk farmakologi. Han er professor i medisinsk farmakologi og toksikologi og avdelingsoverlege ved Klinisk farmakologisk fagområde, Laboratoriemedisin, Diagnostisk klinikk, Universitetssykehuset Nord-Norge.

**Ingen oppgitte interessekonflikter.**

**Litteratur**

1. Vasiliou V, Vasiliou K, Nebert DW. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum Genomics* 2009; 3: 281–90.
2. Piehler AP, Haug KB, Wenzel JJ et al. ABCA-transportører ? regulatorer av den cellulære lipid-transporten. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2930–3.
3. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 455: 152–62.
4. Molden E. P-glykoprotein – en pumpe med betydning for legemiddelrespons. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2921–3.
5. Dean M. The genetics of ATP-binding cassette transporters. *Methods Enzymol* 2005; 400: 409–29.
6. Ravna AW, Sylte I, Sager G. Molecular model of the outward facing state of the human P-glycoprotein (ABCB1), and comparison to a model of the human MRP5 (ABCC5). *Theor Biol Med Model* 2007; 4: 33.
7. Dawson RJ, Locher KP. Structure of a bacterial multidrug ABC transporter. *Nature* 2006; 443: 180–5.
8. Ravna AW, Sylte I, Sager G. Binding site of ABC transporter homology models confirmed by ABCB1 crystal structure. *Theor Biol Med Model* 2009; 6: 20.
9. Aller SG, Yu J, Ward A et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science* 2009; 323: 1718–22.
10. Ravna AW, Sager G. Molecular modeling studies of ABC transporters involved in multidrug resistance. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 186–93.
11. Yu XQ, Xue CC, Wang G et al. Multidrug resistance associated proteins as determining factors of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Curr Drug Metab* 2007; 8: 787–802.
12. Hediger MA, Romero MF, Peng JB et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflugers Arch* 2004; 447: 465–8.
13. Chan LM, Lowes S, Hirst BH. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. *Eur J Pharm Sci* 2004; 21: 25–51.
14. Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 137–61.
15. Hilgendorf C, Ahlin G, Seithel A et al. Expression of thirty-six drug transporter genes in human intestine, liver, kidney, and organotypic cell lines. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1333–40.
16. Dietrich CG, Geier A, Oude Elferink RP. ABC of oral bioavailability: transporters as gatekeepers in the gut. *Gut* 2003; 52: 1788–95.
17. Faber KN, Müller M, Jansen PL. Drug transport proteins in the liver. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 107–24.
18. Oostendorp RL, Beijnen JH, Schellens JH. The biological and clinical role of drug transporters at the intestinal barrier. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 137–47.
19. Leahey EB jr., Reiffel JA, Drusin RE et al. Interaction between quinidine and digoxin. *JAMA* 1978; 240: 533–4.
20. Tanigawara Y, Okamura N, Hirai M et al. Transport of digoxin by human P-glycoprotein expressed in a porcine kidney epithelial cell line (LLC-PK1). *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 840–5.
21. Szakács G, Váradi A, Ozvegy-Laczka C et al. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMETox). *Drug Discov Today* 2008; 13: 379–93.
22. Meerum Terwogt JM, Malingré MM, Beijnen JH et al. Coadministration of oral cyclosporin A enables oral therapy with paclitaxel. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3379–84.
23. Marzolini C, Paus E, Buclin T et al. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 13–33.
24. Lehne G, Bjørheim J, Sæter G. Cytostatikadosering etter farmakogenomiske markører eller kroppsoverflate? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1040–4.
25. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473–8.
26. Gradhand U, Kim RB. Pharmacogenomics of MRP transporters [ABCC1–5] and BCRP [ABCG2]. *Drug Metab Rev* 2008; 40: 317–54.
27. Tatsuta T, Naito M, Oh-hara T et al. Functional involvement of P-glycoprotein in blood-brain barrier. *J Biol Chem* 1992; 267: 20383–91.
28. Linnet K, Ejsing TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 157–69.
29. Grauer MT, Uhr M. P-glycoprotein reduces the ability of amitriptyline metabolites to cross the blood brain barrier in mice after a 10-day administration of amitriptyline. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 66–74.
30. Litman T, Druley TE, Stein WD et al. From MDR to MXR: new understanding of multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 931–59.
31. Nakken KO, Taubøll E. Farmakoresistent epilepsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129: 1986–9.
32. Volk HA, Burkhardt K, Potschka H et al. Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience* 2004; 123: 751–9.
33. Sadeque AJ, Wandel C, He H et al. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 231–7.
34. Potschka H. Modulating P-glycoprotein regulation: future perspectives for pharmacoresistant epilepsies? *Epilepsia* 2010; 51: 1333–47.
35. Kullak-Ublick GA, Beuers U, Paumgartner G. Hepatobiliary transport. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl): 3–18.
36. Burckhardt G, Wolff NA. Structure of renal organic anion and cation transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F853–66.
37. Inui KI, Masuda S, Saito H. Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney. *Kidney Int* 2000; 58: 944–58.
38. Van Aubel RA, Masereeuw R, Russel FG. Molecular pharmacology of renal organic anion transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F216–32.
39. Russel FG, Masereeuw R, van Aubel RA. Molecular aspects of renal anionic drug transport. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 563–94.
40. Wright SH, Dantzler WH. Molecular and cellular physiology of renal organic cation and anion transport. *Physiol Rev* 2004; 84: 987–1049.
41. Launay-Vacher V, Izzedine H, Karie S et al. Renal tubular drug transporters. *Nephron Physiol* 2006; 103: 97–106.
42. Robertson EE, Rankin GO. Human renal organic anion transporters: characteristics and contributions to drug and drug metabolite excretion. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 399–412.
43. Shitara Y, Sato H, Sugiyama Y. Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 689–723.
44. Solbach TF, König J, Fromm MF et al. ATP-binding cassette transporters in the heart. *Trends Cardiovasc Med* 2006; 16: 7–15.
45. Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP [ABCG2] in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 204: 216–37.
46. Ceckova-Novotna M, Pavek P, Staud F. P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 400–10.
47. Zhou SF, Wang LL, Di YM et al. Substrates and inhibitors of human multidrug resistance associated proteins and the implications in drug development. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1981–2039.

*Mottamtt 15.6. 2010, første revisjon innsendt 16.12. 2010, godkjent 3.3. 2011. Medisinsk redaktør Jon Amund Kyte.*