

Obsah

1 Úvod	11
2 Variabilita lékové odpovědi	14
2.1 Faktory variability	14
2.2 Vliv onemocnění	17
2.2.1 Chronické srdeční selhání	17
2.2.2 Snížená funkce ledvin	18
2.2.3 Snížená funkce jater	27
2.3 Lékové interakce v průběhu biotransformace	35
2.3.1 Metabolické interakce CYP3A	36
3 Klinické využití určování koncentrace léčiv	39
3.1 Základní farmakokinetické parametry	39
3.2 Terapeutické monitorování léčiv	47
3.3 Indikace určování koncentrace léčiv	52
3.3.1 Antiepileptika	54
3.3.1.1 Fenytoin	55
3.3.1.2 Karbamazepin	58
3.3.1.3 Kyselina valproová	60
3.3.1.4 Lamotrigin	62
3.3.2 Digoxin	65
3.3.3 Lithium	67
3.3.4 Imunosupresiva	69
3.3.4.1 Cyklosporin A	69

3.3.4.2	Takrolimus	72
3.3.4.3	Sirolimus	73
3.3.5	Teofylin	74
3.3.6	Antibiotika	76
3.3.6.1	Amikacin a gentamicin	76
3.3.6.2	Vankomycin	78
3.3.7	Amiodaron	79
3.3.8	Klinická interpretace monitorování koncentrace léčiv	81
3.3.9	Příklady zjednodušených výpočtů při terapeutickém monitorování	83
4	Farmakogenetika	86
4.1	První fáze metabolismu	91
4.1.1	CYP2D6	92
4.1.2	CYP2C9	95
4.1.3	CYP2C19	97
4.1.4	CYP2A6	101
4.1.5	CYP2B6	101
4.1.6	CYP2C8	102
4.1.7	CYP3A4/5	103
4.2	Druhá fáze metabolismu	104
4.2.1	N-acetyltransferáza	104
4.2.2	Uridindifosfát glukuronosyltransferáza	105
4.2.3	Glukózo-6-fosfát dehydrogenáza	106
4.2.4	Glutathion S-transferázy	107
4.2.5	Sulfonyltransferázy	107
4.3	Polymorfismus thiopurin S-methyltransferázy	107

5	Farmakogenetika a toxicita léčiv	111
6	Klinické využití farmakogenetiky	117
6.1	Statiny	118
6.2	Warfarin	120
6.3	Klopidogrel	122
6.4	Léky a riziko prodloužení QT intervalu	124
7	Farmakogenomické biomarkery protinádorových léčiv	128
8	Etnické rozdíly v působení léčiv	134
8.1	CYP2D6	135
8.2	CYP2C9	136
8.3	CYP2C19	137
9	Etické souvislosti farmakogenomiky	140
9.1	Klinické hodnocení léčiv	140
9.2	Farmakogenetický screening v klinické praxi	142
9.3	Specifické etické aspekty	144
10	Realizace v praxi	148
	Literatura	150
	Zkratky	154
	Summary	156
	Rejstřík	158

Farmakologický výzkum objevuje nová léčiva a rozšiřuje současné léčebné možnosti. Tento vývoj zároveň znesnadňuje orientaci ve velkém množství léčiv, v jejich farmakologickém působení a ve výskytu nežádoucích účinků a lékových interakcí. Při racionálním výběru léčiva se snažíme o zvyšování efektivity léčby s dosažením maxima účinku a minimalizací toxicity. Opíráme se při tom o závěry klinických studií, které jsou podkladem pro medicínu založenou na důkazech. Působení každého léčiva je dáno souhrou jeho jedinečných farmakokinetických a farmakodynamických vlastností v závislosti na charakteristice nemocného a aktuálním patologickým procesem. To vytváří pro každého nemocného jedinečný soubor faktorů, které pak mohou modifikovat očekávaný efekt podaného léčiva. Optimalizace léčebného účinku tak může být narušena odlišnou individuální reakcí nemocného. Variabilita se projevuje nejenom proměnlivostí účinku mezi nemocnými, ale i rozdílným výskytem nežádoucích účinků.

Všeobecným trendem v oblasti farmakoterapie je proto snaha o individualizaci, tj. přizpůsobení léčby na míru určitému pacientovi. Postup vychází ze základních

charakteristik nemocného i z aktuálního stavu onemocnění. Snahou moderní farmakologie je proto poznat jak jednotlivé vlastnosti léčiv, tak i faktory, které mohou působení léčiva měnit do té míry, že buď vznikají nežádoucí účinky, nebo naopak léčba selhává.

Zvolený rozsah textu neumožňuje podrobně probrat všechna témata variability působení léčiv a možnosti jejího ovlivnění. Cílem předkládané práce je ukázat na základní faktory variability osudu i působení léčiv v organismu a možnosti využití těchto poznatků ke správné volbě léčiva a optimalizaci dávkování. Kromě klinických zkušeností se naše rozhodování stále více opírá o rozvoj laboratorních metod. Text shrnuje základní principy farmakokinetiky a jejich využití při úpravě dávkování u onemocnění eliminačních orgánů. Soustřeďuje se zejména na monitorování vybraných léčiv s prokázanou korelací mezi intenzitou farmakologického působení a jejich plazmatickou koncentrací, na problematiku tzv. terapeutického monitorování léčiv. V posledních desetiletích se zkoumají též vlivy farmakogenetiky, která ovlivňuje nejenom farmakokinetiku, tj. absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci látek, ale též jejich působení v místě cílových struktur. V této části uvádíme zejména příklady genetického vyšetření DNA, které odhaluje polymorfismy předvídaající změny rychlosti metabolismu vybraných léků u konkrétního pacienta. Soustřeďujeme se na polymorfismy s defektem v molekule příslušného metabolizujícího enzymu, který mění koncentrace léčiva. Používání těchto metod může ve

vybraných případech sloužit jako orientace při výběru léčiva a individualizaci dávkování, zejména v oblasti jejich bezpečného používání.