



TRITON  
Praha / Kroměříž



*František Perlík, Ondřej Slanař*

INDIVIDUALIZACE FARMAKOTERAPIE

KATALOGIZACE V KNIZE - NÁRODNÍ KNIHOVNA ČR

Perlík, František

Individualizace farmakoterapie / František Perlík,  
Ondřej Slanař. -- Vydání 1.. -- Praha : Stanislav  
Juhaňák - Triton, 2016

Anglické resumé

ISBN 978-80-7387-636-4

616-08:615.2/.3 \* 615.01/.09:575.113 \* 615.065 \*  
61:575.111

- farmakoterapie
- farmakogenetika
- vedlejší účinky léků
- personalizovaná medicína
- kolektivní monografie

615 - Farmacie. Farmakologie [14]

František Perlík, Ondřej Slanař

# Individualizace farmakoterapie

Stanislav Juhaňák - TRITON

*František Perlík, Ondřej Slanař*  
**Individualizace farmakoterapie**

*Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.*

Autoři i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování, indikacích a kontraindikacích uvedených výrobci v příbalových informacích příslušného léčivého přípravku.

*Autoři:*

**František Perlík, Ondřej Slanař**  
Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty UK, Praha

*Recenzoval:*

**prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D.**  
Ústav farmakologie, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

© František Perlík, Ondřej Slanař, 2016

© Stanislav Juhaňák – TRITON, 2016

Cover © Renata Brtnická, 2016

Vydal Stanislav Juhaňák – TRITON,  
Vykáňská 5, 100 00 Praha 10,  
[www.tridistri.cz](http://www.tridistri.cz)

**ISBN 978-80-7387-636-4**

# Obsah

---

<b>1 Úvod</b> .....	11
<b>2 Variabilita lékové odpovědi</b> .....	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
<b>3 Klinické využití určování koncentrace léčiv</b> .....	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
<b>4</b>	<b>Farmakogenetika .....</b>	<b>86</b>
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



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



# 1

## Úvod

---

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 patologickém procesu. 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 předvídací 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.

## 2

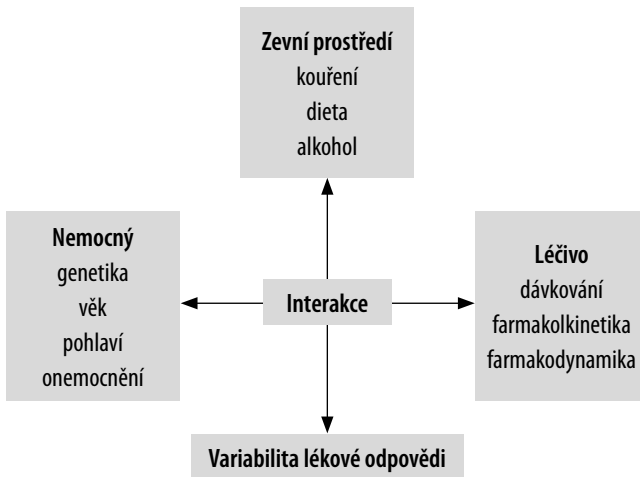
### Variabilita lékové odpovědi

---

Rozhodnutí o výběru vhodného léčiva se řídí charakteristikou léčiva a předpokladem spolehlivého a reprodukovatelného klinického účinku. V klinické praxi je podávání léčiv často ovlivněno variabilitou lékové odpovědi. Některé lékové skupiny jsou účinné pouze u 25 až 60 % pacientů. Relativně vysoká terapeutická odpověď se udává u nesteroidních antirevmatik a naopak s nedostatečnou odpovědí se lze setkat u některých nádorových onemocnění. Jinou závažnou problematikou je léková toxicita, která představuje značný zdravotní, ekonomický a sociální problém (Kolek a spol., 2006). Nedostatečná účinnost a projevy lékové toxicity nás nutí individuálně upravovat dávkování a někdy i změnit léčebný plán.

#### 2.1 Faktory variability

Faktory ovlivňující variabilitu odpovědi na lék se mohou uplatnit jak v různých fázích farmakokinetiky, tj. během vstřebávání, distribuce, metabolismu a vylučování, tak při farmakodynamickém působení léčiva. Příčiny této variability můžeme rozdělit na faktory zevní a vnitřní (**obr. 1**).



**Obr. 1** Faktory ovlivňující variabilitu lékové odpovědi

K zevním faktorům patří zejména fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva, ale též vlivy dietní a ostatní chemické faktory zevního prostředí. Nemalý význam mají lékové interakce. Na vnitřních faktorech se podílí především věk, pohlaví, tělesná hmotnost, hormonální a nutriční stav, těhotenství, genetické vlivy a chorobný stav. Zvláštní problém představuje compliance, která se týká vztahu nemocného k terapeutickému plánu. V přehledu se soustředíme pouze na nejdůležitější faktory ovlivňující variabilitu lékové odpovědi.

**Věk.** Při studiu vlivu věku se obvykle věnuje pozornost oběma extrémům, tj. zvláštnostem podávání dětem, zejména

v nejmladší věkové kategorii, a změnám ve stáří. Je známo, že fyziologické faktory vyvíjejícího se organismu modifikují osud léčiva kvalitativně i kvantitativně. U novorozenců, ale zvláště u nedonošených, je interindividuální variabilita ve srovnání s dospělými zvláště významná. Lze to vysvětlit nižší biotransformační aktivitou a nestejně rychlým vývojem enzymových systémů. U dětí s nízkým postnatálním věkem se výrazně uplatňuje také kombinovaný vliv většího objemu extracelulární tekutiny s nezralostí funkce ledvin. Ve stáří je důležité odlišit zdravého a aktivního starého člověka od osoby nemocné se subjektivní i objektivní potřebou léčení. Změny ve farmakokinetických parametrech odrážejí zvláště nepohyblivost nemocných, charakter onemocnění a nutnost současného užívání více léků. Důležité jsou i změny ve složení tkání, pokles plazmatických albuminů a snížení srdečního výkonu. Klinicky nejvýznamněji se uplatňuje snižující se funkce tělesných orgánů důležitých pro eliminaci léčiv, zvláště pak nižší krevní průtok játry a snížená funkce ledvin. Při monitorování léčby se ve stáří setkáváme s řadou problémů, které souvisí s užíváním léků (compliance). Vzhledem k polyterapii vzrůstá též význam lékových interakcí a nebezpečí nežádoucích účinků.

**Tělesná hmotnost.** Celková tělesná hmotnost, ale též podíl tukové tkáně z celkové tělesné hmotnosti, se v závislosti na fyzikálně-chemických vlastnostech jednotlivých léčiv může podílet především na změnách distribučního objemu. Protichůdné změny lze předpokládat u obézních nebo naopak u kachektických osob.