

# 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 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