

# Obsah

Seznam použitých symbolů a zkratek .....	8
Seznam obrázků .....	10
1. Úvod do personalizované medicíny .....	11
2. Teoretické základy modelování biologických systémů.....	13
2.1. Rozbor metodiky.....	16
2.2. Biologické seznámení s problémem .....	16
2.2.1. Originální soustava .....	17
2.2.2. Provedení experimentu .....	17
2.2.3. Návrh struktury modelu .....	18
2.2.4. Matematický popis biologického systému.....	18
2.2.5. Matematický popis obecného biologického systému.....	18
2.3. Matematický popis multikompartmentového modelu .....	19
2.4. Předběžné úvahy o určitelnosti parametrů modelu biologického systému .....	23
2.5. Odhad parametrů modelu.....	25
2.6. Inverzní problém .....	25
2.7. Optimalizace vektoru parametrů .....	26
2.8. Testování adekvátnosti navržené struktury modelů .....	29
2.9. Analýza rozptylu .....	31
2.10. Reziduální analýza .....	34
2.11. Analýza citlivosti modelů biologických systémů .....	35
2.11.1. Matematický význam citlivostních funkcí.....	35
2.11.2. Citlivostní rovnice obecného modelu biologického systému .....	37
2.11.3. Použití citlivostních funkcí .....	38
2.12. Deterministické určení jakosti odhadu vektoru parametrů .....	39
2.13. Výpočet oblasti spolehlivosti vektoru parametrů.....	41
2.14. Zlepšení odhadu vektoru parametrů, návrh nového experimentu.....	50
2.14.1. Souvislosti mezi deterministickým a stochastickým oceněním jakosti odhadu .....	52
2.14.2. Závěrečné poznámky k blokovému schématu .....	52
3. Základy molekulární biologie a genetiky.....	53
3.1. DNA.....	53
3.2. Centrální dogma molekulární biologie .....	56
3.2.1. Replikace.....	56
3.2.2. Transkripce.....	57
3.2.3. Translace .....	59
3.3. Proteiny .....	61
3.4. Enzymy .....	62
4. Vybrané metody molekulární biologie a genetiky .....	63
4.1. Izolace nukleových kyselin.....	63
4.2. Úprava nukleových kyselin.....	65

4.3.	PCR .....	67
4.4.	Kvantitativní RT-PCR .....	68
4.5.	Elektroforéza .....	69
4.6.	DNA microarray (DNA čipy).....	70
5.	Farmakodynamika.....	72
6.	Farmakokinetika.....	75
6.1.	Absorpce .....	75
6.2.	Distribuce .....	76
6.3.	Metabolismus .....	76
6.3.1.	I. fáze biotransformace.....	77
6.3.2.	Enzymy I. fáze .....	77
6.3.3.	II. fáze biotransformace .....	78
6.4.	Exkrece.....	79
7.	Optimalizovaná farmakoterapie .....	81
7.1.	Optimalizovaná farmakoterapie – historie v ČR.....	81
7.2.	Úvod do optimální farmakoterapie, TDM .....	83
7.3.	Farmakogenetika a farmakogenomika .....	90
7.3.1.	Farmakogenetika .....	91
7.3.2.	Farmakogenomika.....	93
7.3.3.	Enzymy II. fáze .....	101
7.4.	Optimální farmakoterapie z hlediska teorie řízení .....	105
7.5.	Dávkování léčiv na základě PKPD modelu .....	106
7.6.	Úprava dávky léčivé látky podle rychlosti metabolismu .....	109
8.	Lékové interakce .....	111
	Seznam použité literatury.....	127

# Obsah

Předmluva .....	4
1. Příklady tvorby farmakokinetických modelů .....	5
2. Cvičení Edsim++ .....	53
2.1. Farmakokinetika .....	54
2.1.1. Absorpce .....	54
2.1.2. Distribuce .....	60
2.1.3. Metabolismus .....	62
2.1.4. Exkrece .....	65
2.1.5. Komplexní modely .....	68
2.2. Farmakodynamika .....	71
3. Cvičení MwPharm++ .....	73
3.1. Příklad 1 – vankomycin dospělý .....	79
3.2. Příklad 2 – vankomycin dítě .....	81
3.3. Příklad 3 – netilmicin .....	83
3.4. Příklad 4 – gentamicin .....	85
3.5. Příklad 5 – digoxin .....	87
3.6. Příklad 6 – vankomycin novorozenec .....	89
3.7. Příklad 7 – vankomycin dítě .....	91
3.8. Příklad 8 – vankomycin novorozenec .....	93
3.9. Příklad 9 – vankomycin novorozenec .....	95
3.10. Příklad 10 – vankomycin novorozenec .....	97
3.11. Příklad 11 – vankomycin novorozenec .....	99
3.12. Příklad 12 – vankomycin novorozenec .....	101
4. Příklady a kazuistiky sebrané z pracovišť zabývajících se TDM .....	103
4.1. Terapeutické monitorování hladin léčiv s příklady .....	103
4.2. Příklad 1 – vankomycin dospělý .....	129
4.3. Příklad 2 – vankomycin dítě .....	131
4.4. Příklad 3 – netilmicin .....	133
4.5. Příklad 4 – gentamicin .....	135
4.6. Příklad 5 – vankomycin novorozenec .....	137
4.7. Příklad 6 – vankomycin dítě .....	139
4.8. Příklad 7 – vankomycin novorozenec .....	141
4.9. Příklad 8 – vankomycin novorozenec .....	143
4.10. Příklad 9 – vankomycin novorozenec .....	145
4.11. Příklad 10 – vankomycin novorozenec .....	147
4.12. Příklad 11 – vankomycin novorozenec .....	149
4.13. Příklad 12 – amikacin .....	151
4.14. Příklad 13 – vankomycin novorozenec .....	153

4.15.	Příklad 14 – MwPharm++ .....	155
4.16.	Příklad 15 – Edsim++ .....	157
4.17.	Příklad 16 – Edsim++ a MwPharm++ .....	159
4.18.	Příklad 17 – MwPharm++ .....	161
4.19.	Příklad 18 – MwPharm++ .....	163
4.20.	Příklad 19 – Edsim++ .....	165
4.21.	Příklad 20 – Edsim++ .....	166
4.22.	Příklad 21 – Edsim++ .....	167
4.23.	Příklad 22 – digoxin SS .....	169
4.24.	Příklad 23 – phenytoin .....	175
4.25.	Příklad 24 – diazepam .....	178
4.26.	Příklad 25 – diazepam .....	180
4.27.	Příklad 26 – morphine .....	182
4.28.	Zadání k úlohám 27 – 33 .....	185
4.29.	Příklad 27 .....	186
4.30.	Příklad 28 .....	188
4.31.	Příklad 29 .....	190
4.32.	Příklad 30 .....	192
4.33.	Příklad 31 .....	194
4.34.	Příklad 32 .....	196
4.35.	Příklad 33 – amoxicilin .....	197
4.36.	Příklad 34 – gentamicin .....	200
4.37.	Příklad 35 – tobramycin .....	202
4.38.	Příklad 36 – vancomycin .....	204
5.	Interpretace údajů o cestě biotransformace .....	206
5.1.	Příklady Tabelárních přehledů .....	210
5.2.	Warfarin .....	210
5.3.	Klopidogrel .....	212

<b>Příloha č. 1</b>	Informace k použitým metodikám (Bayesova věta, Iterační dvoufázová Bayesovská analýza, metoda Monte Carlo, KinPop modul, metoda Simplex, Marquardt).....	215
---------------------	--	-----