

Souhrn

Metabolizmus léčiv je jednou ze základních podmínek eliminace podané dávky z organismu. Enzymatické systémy se u člověka vyznačují významnou interindividuální variabilitou aktivity, která je podmíněna jak genetickými, tak i epigenetickými faktory. Klinické projevy individuálních rozdílů mezi jednotlivci mohou být značné; od selhání terapie až po projevy toxicity a častý výskyt lékových interakcí.

Cílem práce bylo posoudit vliv geneticky podmíněné variability odbourávání léčiv na jejich farmakokinetiku a farmakodynamiku a stanovit možnosti aplikace vybraných postupů fenotypizace/genotypizace v podmínkách klinické praxe, např. při posouzení predispozic v rámci hodnocení průběhu a vzniku onemocnění nebo pro predikci lékové odpovědi (NÚL). Dizertační práce shrnuje zejména publikované práce z této oblasti.

U látky tramadolu jsme se zabývali geneticky podmíněnými změnami farmakokinetiky a léčivem navozené miózy ve skupině zdravých dobrovolníků se známým genotypem enzymu 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Nejnížší koncentrace hlavního aktivního metabolitu (O-demetyltramadolu) a zároveň nejvyšší koncentrace mateřské látky jsme naměřili ve všech odběrových intervalech u pomalých metabolizátorů (PM) ve srovnání s intermediárními (IM) a rychlými metabolizátory (EM). Podle získaných výsledků by bylo možné použít metabolického poměru (MR) koncentrací tramadolu/O-demetyltramadolu k fenotypovému odlišení PM od EM s více než 99%ní přesností. U maximální léčivem navozené miózy (E_{max}) dochází k částečnému překryvu hodnot mezi genotypovými skupinami, nicméně u žádného z PM není E_{max} vyšší než lmm. Fenotypizace CYP2D6 je tradičně prováděna pomocí metabolického poměru kumulativní exkrece debrisoquinu a jeho metabolitů v moči. Zabývali jsme se exkrecí této látky u zdravých dobrovolníků se známým genotypem. Exkrece je podle očekávání také závislá na genotypu CYP2D6. Naše publikace navíc popisuje nový a dosud neznámý metabolit 3,4-dehydrodebrisoquin, jehož eliminace do moči je u lidí závislá na aktivitě CYP2D6. Zahrnutí nového metabolitu do tradičního metabolického poměru (MR) ovlivňuje získané výsledky. Zda vede pominutí metabolitu k chybnému zařazení fenotypizovaných subjektů, případně u jakého procenta vyšetření k této chybě dochází, není známo. Práce je rovněž ilustrací možností, které skýtají nejmodernější analytické metody v oblasti farmakogenetiky.

Pro fenotypizaci CYP1A2 jsme použili coffein a odpovídající metabolický poměr paraxantin/coffein ze slin. Hodnotili jsme vliv onemocnění jaterní cirhózy na MR jako ukazatel metabolické funkce jater. Metabolický poměr u nemocných byl statisticky významně nižší než u zdravých subjektů. Fenotypizace coffeinem může přispět k objektivizaci metabolické kapacity jater u tohoto onemocnění.

Dále jsme sledovali, zda je aktivita CYP2D6 predisponujícím faktorem pro vznik a nebo progresi familiární adenoamatózní polypózy. Frekvence PM se ve skupině pacientů signifikantně nelišila od zdravých kontrolních subjektů, ale velikost souboru 30 pacientů nebyla pro tento účel dostačující. Nalezli jsme nicméně vyšší metabolický poměr u pacientů s prokázanými maligními změnami v polypech ve srovnání s pacienty bez přítomnosti maligních změn. Tato tendence může naznačovat podíl CYP2D6 na progresi onemocnění. Příložené kasuistiky ilustrují zásadní význam fenotypu PM pro výskyt závažné myelotoxicity jako následek podávání velmi nízkých dávek azathioprinu. Myelosuprese se u pacientky objevila krátce po zahájení léčby v dávce 50 mg/den. Retrospektivně potvrzený kompletní deficit aktivity thiopurin S-metyltransferázy (TPMT) způsobeným homozygotním genotypem pro funkčně deficitní alelu *TPMT*3A* byl příčinou vzniku závažného nežádoucího účinku.

Závěrem lze konstatovat, že farmakokinetika některých léčiv v organismu a jejich farmakodynamické účinky jsou významně závislé na genotypu enzymatických cest jejich biotransformace, a případný geneticky podmíněný deficit odbourávání léčiva může být

příčinou závažných nežádoucích účinků. Fenotypizace může být zatížena potenciální chybou vyplývající z přítomnosti neznámých metabolitů, ale zároveň umožňuje posoudit aktuální stav metabolismu, např. progresi jaterních onemocnění. Znalost aktivity biotransformačních procesů před zahájením léčby a odpovídající individualizace dávkování může přispět k racionalizaci farmakoterapie.