

Martin Kertys

Základy všeobecnéj farmakológie



Podakovanie

Na tomto mieste by som sa chcel srdečne poďakovať všetkým, ktorí svojou čiastkou prispeli k vzniku tejto knihy. V prvom rade patrí vďaka mojej manželke PharmDr. Anežke Kertysovej za jej podporu a trpezlivosť pri písaní manuskriptu, ako aj pomoc s jazykovou korektúrou. Rád by som taktiež poďakoval svojej rodine, ako aj kolegom z Ústavu farmakológie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine, Univerzity Komenského v Bratislave za ich podporu. Predovšetkým ďakujem prof. MUDr. Jurajovi Mokrému, PhD. za jeho cenné rady a pripomienky nielen pri príprave tejto monografie.

V neposlednom rade by som chcel úprimne poďakovať recenzentom doc. MVDr. Martine Bago Pilátovej, PhD. a prof. MUDr. Stanislavovi Mičudovi, PhD. za ich čas, cenné rady a pripomienky, ktoré významne prispeli ku kvalite a prehľadnosti textu. Vďaka patrí taktiež redaktorom a asistentom vydavateľstva Grada Publishing, predovšetkým MUDr. Miroslavovi Lomíčkovi a jeho kolektívu, ktorých odborná pomoc pomohla pretaviť manuskript do odborne pripraveného diela.

PharmDr. Martin Kertys, PhD.

Martin Kertys

Základy všeobecnéj farmakológie

Upozornenie pre čitateľov a používateľov tejto knihy

Všetky práva vyhradené. Žiadna časť tejto tlačenej či elektronickej knihy nesmie byť reprodukováná a šírená v papierovej, elektronickej či inej podobe bez predchádzajúceho písomného súhlasu nakladateľa. Neoprávnené použitie tejto knihy bude **restne stíhané**.

PharmDr. Martin Kertys, PhD.

ZÁKLADY VŠEOBECNEJ FARMAKOLÓGIE

Recenzie:

Doc. MVDr. Martina Bago Pilátová, PhD.

Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.

© Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Photo © depositphotos.com 2020

Vydanie odbornej knihy schválila Vedecká redakcia nakladateľstva Grada Publishing, a.s.

Vydala Grada Slovakia s. r. o.

Moskovská 29, Bratislava

ISBN 978-80-8090-246-9

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

ISBN 978-80-271-1746-8

ako svoju 8220. publikáciu

Zodpovedná redaktorka Mgr. Mira Kováčiková

Sadzba a zalomenie Ing. Vladimír Meško

Obrázky dodal autor.

Počet strán 160 + 12 strán farebnej prílohy

1. vydanie, Bratislava, Praha 2021

Vytiskla tiskárna PBtisk a.s., Příbram

Názvy produktov, firiem a pod., použité v tejto knihe, môžu byť ochrannými známkami alebo registrovanými ochrannými známkami príslušných vlastníkov, čo však nie je zvláštnym spôsobom vyznačené.

Postupy a príklady v knihe, rovnako aj informácie o liekoch, ich formách, dávkovaní a aplikácii sú zostavené s najlepším vedomím autorov. Z ich praktického uplatnenia nevyplývajú pre autorov ani pre nakladateľstvo žiadne právne dôsledky.

ISBN 978-80-271-4499-0 (pdf)

Obsah

Podakovanie	2
Predslov	8
1 Úvod do farmakológie	9
1.1 Stručná história farmakológie	10
1.2 Základné pojmy – liečivo a liek	13
1.3 Názvoslovie liečiv	14
1.4 Klasifikácia liečiv	16
2 Základné princípy farmakológie	19
2.1 Fyzikálno-chemické vlastnosti liečiv	20
2.1.1 Molekulová hmotnosť látok	20
2.1.2 Polarita látok a rozdeľovací koeficient	20
2.1.3 Interakcia liečiva s cieľovou štruktúrou	21
2.1.4 Štruktúra a izoméria liečiv	22
2.1.5 Acidobázické vlastnosti liečiv	24
3 Farmakodynamika	26
3.1 Všeobecné princípy mechanizmov účinku	26
3.2 Receptorom sprostredkované účinky liečiv – receptorová teória	26
3.3 Kvantitatívne aspekty interakcie liečiv s receptormi	28
3.4 Farmakologický agonizmus a antagonizmus	31
3.4.1 Typy receptorového agonizmu	32
3.4.2 Typy receptorového antagonizmu	34
3.4.3 Iné možnosti interakcie s receptorom – alosterická modulácia	35
3.5 Interakcia liečiv – aditívny a synergický účinok	36
3.6 Vyjadrenie vzťahov koncentrácia-účinnok a dávka-účinnok	37
4 Molekulárne mechanizmy účinku liečiv	41
4.1 Klasifikácia receptorov	42
4.1.1 Membránové receptory	43
4.1.2 Intracelulárne receptory	50
4.2 Molekuly prenášajúce signál, druhí poslovia	51
4.2.1 Cyklický adenosínmonofosfát	52
4.2.2 Diacylglycerol, inozitoltrifosfát a vápnikový signál	53
4.2.3 Cyklický guanozínmonofosfát	54
4.2.4 Oxid dusnatý	55
4.3 Nereceptorové štruktúry sprostredkujúce špecifický účinok liečiv	56
4.4 Regulácia receptorov	57
4.5 Nešpecifické účinky liečiv	59
5 Farmakokinetika	60
5.1 Všeobecné princípy pohybu liečiva v organizme	60
5.2 Bunkové membrány a transport liečiv	61
5.2.1 Pasívny transport	62
5.2.2 Aktívny transport	64
5.2.3 Vezikulárny transport	67

6	Absorpcia a spôsoby podania liečiv	68
6.1	Presystémová eliminácia a biologická dostupnosť liečiv	69
6.2	Faktory ovplyvňujúce biologickú dostupnosť a proces absorpcie	70
6.3	Aplikačné cesty liečiv pre systémový účinok	71
6.3.1	Perorálne podanie	71
6.3.2	Rektálne podanie	73
6.3.3	Podanie nazogastrickou a duodenálnou sondou	74
6.3.4	Intravenózne a intraarteriálne podanie	74
6.3.5	Intramuskulárne podanie	75
6.3.6	Subkutánne podanie	75
6.3.7	Epidurálne a intratekálne podanie	76
6.3.8	Inhalačné podanie	76
6.3.9	Sublingválne a bukálné podanie	77
6.3.10	Transdermálne podanie	77
6.4	Aplikačné cesty liečiv pre lokálny účinok	78
7	Distribúcia liečiv, farmakokinetické kompartmenty	80
7.1	Distribučné priestory	80
7.2	Špecifické biologické bariéry	83
7.3	Väzba liečiv	85
7.3.1	Väzba na plazmatické bielkoviny	85
7.3.2	Väzba na krvné elementy	88
7.3.3	Väzba na tkanivové štruktúry	88
7.4	Faktory ovplyvňujúce distribúciu	89
8	Metabolizmus liečiv	91
8.1	Biotransformačné fázy a ich enzýmy	91
8.1.1	Prvá fáza biotransformácie	92
8.1.2	Druhá fáza biotransformácie	99
8.2	Farmakogenetika metabolizmu liečiv	101
8.3	Interakcie liečiv na podklade metabolizmu	103
8.3.1	Inhibícia enzýmov a jej dôsledky	103
8.3.2	Indukcia enzýmov a jej dôsledky	104
9	Exkrécia liečiv	105
9.1	Renálna exkrécia liečiv	105
9.2	Extrarenálna exkrécia liečiv	107
10	Eliminácia a klírens liečiv	110
10.1	Kinetika eliminačných dejov	112
10.2	Biologický polčas eliminácie	113
11	Farmakokinetické modelovanie a dávkovanie liečiv	116
11.1	Kompartmentové modely pohybu liečiva v organizme	116
11.1.1	Jednokompartmentový model	117
11.1.2	Dvoj- a viac-kompartmentový model	117

11.2	Nekompartmentové modely	119
11.3	Základy dávkovania liečiv	119
11.3.1	Jednorazové podanie liečiva	120
11.3.2	Kontinuálne podanie liečiva	121
11.3.3	Opakované podanie liečiva	122
12	Špecifiká farmakoterapie rôznych vekových skupín a patologických stavov	125
12.1	Špecifiká farmakoterapie v detskom veku	125
12.2	Špecifiká farmakoterapie počas gravidity a dojčenia	126
12.3	Špecifiká farmakoterapie geriatrickej populácie	128
12.4	Poruchy eliminačných orgánov a hemodynamiky	129
13	Nežiaduce účinky a terapeutické monitorovanie liečiv	132
13.1	Nežiaduce účinky xenobiotík	132
13.2	Teratogénne, mutagénne a karcinogénne účinky liečiv	134
13.3	Terapeutické monitorovanie liečiv	134
14	Výskum a vývoj liečiv, farmakovigilancia	136
14.1	Výskum liečiv a predklinické skúšanie	137
14.2	Klinické skúšanie liečiv, registrácia nového liečiva	139
14.3	Originálne a generické lieky, lieky na liečbu zriedkavých ochorení	141
14.4	Génová terapia	142
	Zoznam použitej literatúry	144
	Zoznam skratiek	146
	Register	150
	Súhrn	160
	Summary	160

Predslov

Farmakológia predstavuje dynamicky sa rozvíjajúci multidisciplinárny vedný odbor, ktorý je založený na prelínajúcich sa poznatkoch z fyziológie, biochémie, molekulárnej medicíny a súčasne reflektujúci aktuálne klinické poznatky naprieč celým spektrom medicíny. V posledných dekádach sme svedkami zavádzania čoraz väčšieho množstva nových liečiv, s čím súvisí rozvoj farmakoterapie. Pre pochopenie a výber vhodného farmakoterapeutického postupu je preto viac ako nevyhnutné ovládať všeobecné zásady a princípy fungovania liečiv.

Predkladaná monografia si kladie za cieľ oboznámiť čitateľa s problematikou všeobecnej farmakológie. Úvod je venovaný histórii, základným pojmom a princípom farmakológie. Nasledujú kapitoly o farmakodynamických a farmakokinetických dejoch, ktoré predstavujú základ pochopenia osudu liečiva v organizme – od okamihu podania cez samotný účinok až po vylúčenie z organizmu. Okrem toho je monografia doplnená kapitolami, ktoré sa zameriavajú na popis nežiaducich účinkov, farmakokinetické modelovanie, špecifiká farmakoterapie rôznych vekových skupín a patologických stavov, ako aj na vývoj nových liečiv. Jednotlivé deje a procesy sú doplnené o konkrétne príklady liečiv, čo čitateľom umožní jednoduchšiu aplikáciu poznatkov do klinickej praxe. Motiváciou pre vznik tejto monografie bola spätná väzba od študentov medicíny počas výučby farmakológie. Mnohokrát im chýbajú základné informácie o všeobecných farmakokinetických a farmakodynamických dejoch, čo im následne komplikuje správne pochopenie špeciálnej ako aj klinickej farmakológie. Verím, že nasledujúci text pomôže študentom lepšie sa orientovať v danej problematike a nadobudnuté vedomosti pretavia do praktických zručností pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti, resp. farmakoterapie.

Svojím obsahom je určená najmä študentom biomedicínskych odborov, predovšetkým na lekárske a farmaceutické fakultách, no taktiež nájde svoje uplatnenie aj pri postgraduálnom vzdelávaní v rôznych oblastiach medicíny a farmácie. Pevne verím, že čitatelia získajú potrebné informácie využiteľné pre ich profesijné zameranie a pomôžu im v odbornom raste.

PharmDr. Martin Kertys, PhD.

1 Úvod do farmakológie

Farmakológia je multidisciplinárny vedný odbor zaoberajúci sa štúdiom účinkov liečiv na živý organizmus. Pôvod slova pochádza z gréckych slov *pharmakon* (φάρμακον) – liečivo a *logos* (λόγος) – veda. Pojem liečivo v zjednodušenej forme chápeme ako chemickú látku s definovaným zložením, ktorá po podaní do organizmu vykazuje určitý biologický účinok (nie vždy ide o hlavný a zamýšľaný terapeutický efekt). Pôvodné starogrécke slovo *pharmakon*, ktoré sa používalo na označenie látky s biologickým účinkom má ďaleko širší význam, ako len označenie liečiva. Označuje totiž aj endogénne látky s terapeutickým účinkom, ako aj jedy. Vedný odbor, ktorý študuje a popisuje nežiaduce účinky liečiv, vplyv jedov a toxických látok na organizmy sa nazýva **toxikológia**.

Vznik farmakológie ako samostatnej vednej disciplíny môžeme datovať do polovice 19. storočia. Ide tak o relatívne mladý, no intenzívne sa rozvíjajúci vedný odbor. K jeho rozvoju prispievajú poznatky z celého spektra lekárskeho vied ako sú normálna a patologická fyziológia, chémia (predovšetkým organická a farmaceutická chémia), biochémia, genetika, imunológia, mikrobiológia, a v neposlednom rade aj farmaceutické vedy ako farmakognózia či technológia liekov. Vedecko-technologický pokrok prináša nové metódy a možnosti, ktoré nám umožňujú lepšie pochopenie princípov jednotlivých ochorení, ich následnú detailnejšiu klasifikáciu, fenotypizáciu či genotypizáciu. To významne prispieva k rozvoju personalizovanej medicíny, resp. personalizovanej farmakoterapie. Veľké percento nových liečiv dnes predstavujú biologické liečivá ako sú geneticky modifikované enzýmy či monoklonálne protilátky. Za hranicou „klasického“ konceptu liečiv stojí použitie geneticky modifikovaných vírusov a baktérií. V roku 2015 schválil Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA, *Food and Drug Administration*) v USA biologické liečivo na terapiu inoperabilných melanómov bez metastáz – talimogén laherparepvek. Ide o onkolytické imunoterapeutikum, oslabený a geneticky modifikovaný vírus herpes simplex (HSV-1), ktorý je určený na priamu aplikáciu do melanómov. V súčasnosti sme taktiež svedkami inovatívnych liečebných postupov založených na génovej terapii, ktoré majú veľký potenciál v liečbe nielen geneticky podmienených ochorení. Veľký medzník v tomto smere predstavuje zavedenie technológie na úpravu genómu, ako napríklad CRISPR/Cas9, ktorá umožňuje editovať gény bez výraznej zmeny štruktúry DNA. Nakoľko ide o manipuláciu s genetickou informáciou, tieto technológie a postupy so sebou prinášajú aj mnohé riziká a etické problémy.

Na druhej strane týchto moderných technológií stoja rôzne alternatívne liečebné metódy, ako sú homeopatia či tradičná východná medicína (tradičná čínska medicína, tradičná kórejská medicína a iné). Dôležité postavenie má taktiež fytotherapia, ktorá je založená na využití rastlín a bylín na dosiahnutie terapeutického účinku. Je dôležité si uvedomiť, že práve rastliny predstavovali zdroj prvých liečiv a liekov vôbec. Následne z nich boli izolované ich účinné látky, ktoré sa používali buď priamo (napríklad morfín, digoxín, chinín, akonitín), alebo slúžili ako predloha k syntéze nových a účinnejších látok (napríklad kyselina acetylsalicylová, dihydrokodeín, ampicilín). Je však dôležité mať na pamäti, že aj fytotherpia môže vykazovať nežiaduce účinky (napr. ľubovník bodkovaný – fotosenzitivita, ginko dvojlaločné – krvácanie) a taktiež prispieva k významným liekovým interakciám (napríklad extrakty ľubovníka bodkova-

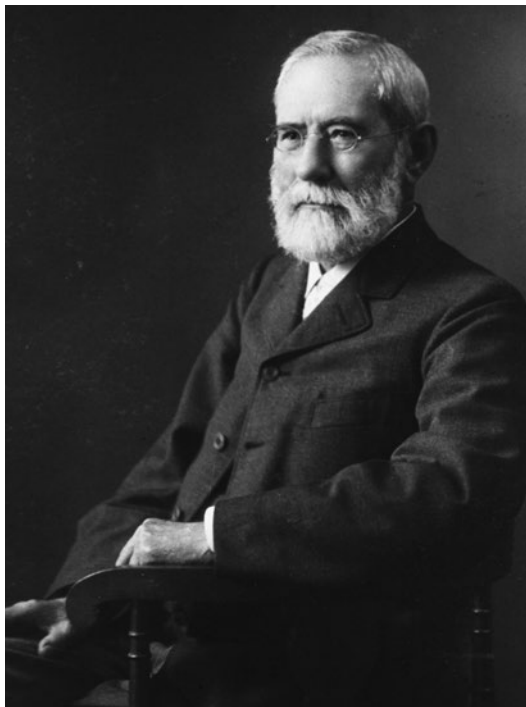
ného ovplyvňujú metabolizmus antidepresív, warfarínu či perorálnych kontraceptív). Z uvedených súvislostí vyplýva, že štúdium farmakológie pokrýva široké spektrum informácií, a preto ju môžeme klasifikovať do viacerých kategórií. Z didaktického hľadiska je vhodné obsah štúdia farmakológie rozdeliť na **všeobecnú** a **špeciálnu farmakológiu**. Všeobecná farmakológia študuje všeobecné zákonitosti, ktorými sa riadi interakcia liečiva a organizmu. Špeciálna farmakológia sa zaoberá konkrétnymi liečivami, resp. skupinami liečiv, ktoré ovplyvňujú jednotlivé fyziologické systémy alebo patologické stavy.

1.1 Stručná história farmakológie

Ľudská civilizácia sa už odnepamäti stretávala s rozličnými chorobami či potrebou zbaviť sa bolestí rôzneho pôvodu. Späťosť ľudstva s prírodou viedla k tomu, že sa naši predkovia obracali k prírodným zdrojom. Preto nie je prekvapením, že prvými liekmi boli rastliny či časti zvierat. K jedným z prvých starovekých národov, od ktorých sa zachovali písomné dôkazy patria starí Egypťania. V egyptskom Luxore sa našiel Ebersov papyrus. Ide o dokument, ktorého pôvod je datovaný približne do roku 1550 p. n. l., kde je na 110 zvitkoch popísaných vyše 700 formúl a predpisov na liečbu rôznych ochorení s využitím rozličných látok, ako je ricínový olej, extrakty z vrby, aloe, zemežlče, cesnaku, cibule či dokonca ópia. Medzi jeden z najstarších „liečivých“ prípravkov, ktorý je zadokumentovaný naprieč mnohými kultúrami, patrí taktiež alkohol a nápoje, ktoré ho obsahujú, ako sú pivo, víno či medovina. Ich význam spočíval nielen pri obradoch a náboženských ceremóniách, no cenné boli aj pri navodení sedácie či analgézie. Súbežne s egyptskou kultúrou sa medicína a jej poznatky bohato rozvíjali aj v Číne a Indii, no pre relatívnu izoláciu od západnej civilizácie sa tieto vedomosti nešírili ďalej, a preto sa obyvatelia nášho kontinentu o nich dozvedeli až oveľa neskôr. Na týchto rokmi a skúsenosťami overených poznatkoch je založená prevažná časť tradičnej medicíny východných kultúr, ako je tradičná čínska medicína alebo tradičná kórejská medicína. Ďalšie mílniky v rozvoji poznania v medicíne priniesla grécka kultúra. Medzi jej najznámejších lekárov jednoznačne patril **Hippokratés** (460 – 375 p. n. l.), ktorý je považovaný za otca medicíny. Jeho najznámejšie dielo, *Corpus Hippocraticum*, predstavuje ucelený súbor 60 spisov rozmanitej povahy (opisy chorôb, všeobecné predpisy, opisy diagnóz, diétne predpisy, návody pre chirurgov a iné), kde je taktiež popísaných viac ako 300 liečivých prípravkov zložených prevažne z rastlín a bylín. Asi najznámejším spisom je Hippokratova prísaha, ktorá predstavuje súbor etických pravidiel slúžiaci ako morálny návod pre konanie a správanie sa lekárov. Po úpadku gréckej kultúry sa centrum medicíny a vedy presunulo predovšetkým do starovekého Ríma. K významným rímskym lekárom gréckeho pôvodu patrí **Pedanius Dioscorides** (40 – 90), autor diela *De Materia Medica*, v ktorom popísal využitie vyše 600 bylín a rastlín. Toto jeho dielo bolo v medicíne akceptované takmer 1500 rokov. Grécky lekár **Galénos** (129 – 200) pôsobiaci predovšetkým v Ríme nadviazal na Hippokratovu koncepciu medicíny a je tak považovaný za zakladateľa systematickej lekárskej vedy. Počas svojho života sa zaoberal skúmaním javov a poznatkov, ktoré dnes patria do medicínskych odborov ako je anatómia, fyziológia, diätetika, farmakológia či embryológia.

Po páde Rímskej ríše nastal útlm nielen medicíny, ale vedy a poznania všeobecne, a to predovšetkým na území dnešnej Európy. Svetlými výnimkami boli Byzantská ríša alebo arabský či islamský svet, ktorých medicína a vedecké poznatky vychádzali predovšetkým z grécko-rímskej kultúry. Ďalším významným medzníkom v histórii medicíny bolo bezpochyby obdobie renesancie, kedy došlo k znovuobjaveniu a pochopeniu spisov od Grékov či Rimanov, a nastal tiež rozmach v experimentálnom bádaní, predovšetkým anatómie ľudského tela. K najznámejším osobnostiam tohto obdobia patrili švajčiarsky alchymista, astrológ a lekár **Paracelsus**, vlastným menom Philippus Aureolus Theosphrastus Bombastus von Hohenheim (1493 – 1541). Za jeho novátorský pohľad na vtedajšie liečiteľstvo je označovaný ako „Luther medicíny“. Okrem iného poukázal na účinok podávania ortuti v presne odmeraných dávkach na liečbu syfilisu. Je autorom myšlienky, že dávkovanie robí jed jedom (z latinského *Dosis sola facit venenum*), vďaka čomu je často považovaný za zakladateľa toxikológie. V tomto období nastal prudký rozvoj fyziológie a poznatkov o rôznych ochoreniach, či dokonca o podstate a príčinách ich vzniku, čo viedlo k vzniku patologickej fyziológie.

Vývoj modernej farmakológie ako samostatnej vednej disciplíny je úzko prepojený s rozvojom poznatkov v medicíne, ktorý je spojený s vedecko-technologickým pokrokom. Medzi významné mílniky patrí syntéza močoviny v roku 1828 nemeckým chemikom **Friedrichom Wöhlerom** (1800 – 1882), čím došlo k rozvoju organickej chémie a následnej syntéze nových liečiv. Súčasne došlo k izolácii chemicky čistých látok, najmä vysokoúčinných alkaloidov z rastlinných materiálov, ako sú morfín, chinín, emetín či strychnín. Počiatky farmakológie ako samostatnej vednej disciplíny siahajú do polovice 19. storočia. Prvý ústav farmakológie s týmto názvom bol založený v roku 1847 na univerzite Dorpat (dnešná University of Tartu, Estónsko), a na jeho čele stál nemecký lekár a farmakológ **Rudolf Buchheim** (1820 – 1879). Jeho žiak, nemecký lekár a farmakológ **Oswald Schmiedeberg** (1838 – 1921) (obr. 1.1) sa svojou vedeckou a pedagogickou prácou zaslúžil o rozvoj a všeobecné uznanie farmakológie. Dnes je tak právom považovaný za zakladateľa modernej experimentálnej farmakológie. V našich končinách sa história farmakológie začala písať v roku 1883, keď vznikla samostatná česká lekárska fakulta, kde bol založený aj farmakologický ústav. Jeho pedagogická a vedecká úroveň výrazne narastala najmä od roku 1902, kedy bol za prednostu ústavu



Obr. 1.1 Oswald Schmiedeberg

Tab. 1.1 *Prehľad laureátov Nobelovej ceny, ktorí prispeli k rozvoju farmakológie*

Rok udelenia	Meno	Vedecký prínos
1908	Paul Ehrlich Ilja Iljič Mečnikov	výskum imunitného systému
1923	Frederick G. Banting John Macleod	objav a izolácia inzulínu
1936	Sir Henry Dale Otto Loewi	objavy týkajúce sa chemického prenosu nervových impulzov
1945	Sir Alexander Fleming Ernst B. Chain Sir Howard Florey	objavenie penicilínu a využitia jeho terapeutického účinku pri rôznych infekčných ochoreniach
1950	Edward C. Kendall Tadeus Reichstein	objavy týkajúce sa hormónov kôry nadobličiek, ich štruktúry a biologických účinkov
1957	Daniel Bovet	objavy týkajúce sa syntetických zlúčenín, ktoré inhibujú pôsobenie endogénnych substancií, ich pôsobenie na cievny systém a kostrové svaly a taktiež syntézu prvého antihistaminika
1970	Sir Bernard Katz Ulf von Euler Julius Axelrod	objavy týkajúce sa humorálnych prenášačov v nervových zakončeníach a mechanizmu ich uchovávaní, uvoľňovania a inaktivácie
1971	Earl W. Sutherland, Jr.	objavy týkajúce sa mechanizmov pôsobenia hormónov – vplyv stimulácie a inhibície cAMP
1982	Sune K. Bergström Bengt I. Samuelsson John R. Vane	objavy týkajúce sa prostaglandínov a biologicky príbuzných aktívnych látok
1988	Sir James W. Black Gertrude B. Elion George H. Hitchings	objavy dôležitých princípov farmakoterapie – syntéza betablokátorov a chemoterapeutík
1994	Alfred G. Gilman Martin Rodbell	objav G-proteínov a ich úlohy v signálnej transdukcii v bunke
1998	Robert F. Furchgott Louis J. Ignarro Ferid Murad	objavy týkajúce sa oxidu dusnatého ako signálnej molekuly v kardiovaskulárnom systéme
2000	Arvid Carlsson Paul Greengard Eric Kandel	objavy týkajúce sa prenosu signálu v nervovej sústave
2012	Robert J. Lefkowitz Brian K. Kobilka	prínos v oblasti fungovania receptorov spojených s G-proteínom

vymenovaný profesor **Karel Chodounský** (1843 – 1931). Ten sa taktiež spolupodieľal na založení Masarykovej univerzity v Brne, kde v rokoch 1919 – 1923 vybudoval jej farmakologický ústav, a právom ho tak môžeme považovať za zakladateľa českej farmakológie. Na území Slovenska siahajú začiatky farmakológie do roku 1919, kedy bola založená Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave a s ňou aj ústav pre farmakológiu a farmakognóziu, na čele ktorého stál profesor **Bohuslav Polák** (1886 – 1955), považovaný za zakladateľa slovenskej farmakológie. V rokoch 1935 – 1936 pôsobil ako rektor Univerzity Komenského v Bratislave, a počas svojho pôsobenia vychoval celý rad vynikajúcich žiakov. Medzi nich patril aj jeho neskorší nástupca v pozícii vedúceho ústavu – profesor **František Švec** (1918 – 1992). Na tomto mieste si je potrebné uvedomiť, že v tejto podkapitole sú uvedené iba vybrané osobnosti, ktoré sa zaslúžili o rozvoj farmakológie ako u nás, tak aj vo svete.

Počas 20. storočia nasledoval prudký rozvoj nielen farmakológie, ale tiež aj farmácie a farmaceutického priemyslu, ktorý do praxe priniesol nielen nové liečivá, no zaznamenal aj veľkú revolúciu v terapii dovtedy neliečiteľných chorôb. Výrazný zlom však nastal v päťdesiatych rokoch minulého storočia, kedy bol na trh uvedený talidomid, nové liečivo so sedatívno-hypnotickými a antiemetickými účinkami. Ten bol s obľubou používaný na liečbu ranných nevoľností v tehotenstve. Až po určitom čase sa preukázal jeho teratogénny účinok na plod, čo bolo veľmi silným podnetom na prehodnotenie a sprísnenie pravidiel pri uvádzaní nových liečiv na trh. Celá táto kauza, známa aj ako Conterganova aféra, viedla k prísnejšiemu a dôkladnejšiemu posudzovaniu nových liečiv a zároveň k zvýšeniu ich bezpečnosti.

Od začiatku udeľovania Nobelovej ceny bolo v rámci pôsobnosti farmakológie ocenených aj viacero vedcov – farmakológov, predovšetkým v oblasti fyziológie a medicíny. Ich stručný prehľad je uvedený v tabuľke 1.1.

1.2 Základné pojmy – liečivo a liek

Pre pochopenie obsahu farmakológie počas jej štúdia je nevyhnuté zdefinovanie a pochopenie základných pojmov. Najčastejším miestom úrazu, a to veľmi často aj v radoch lekárov s dlhoročnou praxou je nerozlišovanie medzi pojmom **liek** a **liečivo**. Informácie a definície týchto pojmov sú v súčasnosti (rok 2021) ukotvené legislatívne, a to zákonom Národnej rady Slovenskej republiky č. 362/2011 Z. z. Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

Liečivo je definované ako chemicky jednotná alebo nejednotná látka ľudského, rastlinného, živočíšneho alebo chemického pôvodu, ktorá je nositeľom biologického účinku. Ten je možné využiť na prevenciu, diagnostiku, liečbu ochorení alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií. Z uvedenej definície vyplýva, že ako liečivo môžeme označiť aj látku určenú na diagnostický účel.

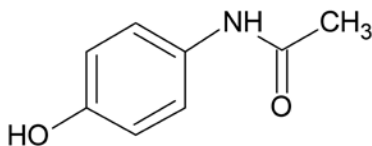
Ako **liek** označujeme liečivo alebo zmes liečiv a pomocných látok, ktoré sú upravené vhodným technologickým procesom do liekovej formy. Sú určené na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií. Liek je teda liečivo v určitej liekovej forme ako je napríklad tableta, roztok, masť či čapík. Pomocná látka je definovaná ako chemicky jednotná alebo nejednotná látka, ktorá v množstve použitom na výrobu alebo na prípravu lieku sama

nemá terapeutický účinok, ale umožňuje alebo uľahčuje výrobu, resp. prípravu lieku, jeho podávanie, zlepšuje jeho kvalitu a stabilitu, či biologickú dostupnosť.

Veľmi často môžeme v literatúre nájsť aj ekvivalenty hore uvedených pojmov, ako napríklad účinná látka pre liečivo a liečivý prípravok, resp. iba prípravok pre liek. Pre účely farmakológie je podstatné ovládať a poznať predovšetkým názvy liečiv, nakoľko názvy rovnakého lieku môžu byť v rôznych krajinách odlišné, pretože sú mnohokrát registrované pod iným obchodným názvom.

1.3 Názvoslovie liečiv

Pochopenie a správne ovládanie názvoslovie liečiv predstavuje nevyhnutnú súčasť štúdia farmakológie. Takmer každé liečivo môžeme pomenovať niekoľkými názvami. Ako ukážkový príklad môžeme uviesť paracetamol (obr. 1.2) a jeho synonymické ekvivalenty acetaminofén, 4-acetamidofenol, N-(4-hydroxyfenyl)acetamid alebo N-acetyl-para-aminofenol. Okrem názvu liečiva majú svoje názvy aj lieky, ktoré dané liečivo obsahujú, čo celú situáciu s názvoslovím ešte viac komplikuje. Na tomto mieste treba podotknúť, že počet liekov je v porovnaní s liečivami mnohonásobne vyšší. Všetky názvy vzťahujúce sa k určitému liečivu môžeme označiť ako synonymá a zahŕňajú nasledujúce názvy liečiv:



Obr. 1.2 Štruktúrny vzorec paracetamolu

- **Chemický názov** identifikuje a definuje čistú látku po chemickej stránke. Väčšina dnes používaných liečiv sú malé molekuly s presne definovanou štruktúrou, ktorú môžeme popísať pomocou chemického názvu. Vo farmakológii a medicíne sa využíva ojedinele, pretože obvykle ide o zložitý názov, ktorý navyše môže existovať vo viacerých variáciách. Ako príklad nám poslúžia hore uvedené názvy: N-(4-hydroxyfenyl)acetamid a N-acetyl-para-aminofenol – oba názvy pomenúvajú rovnakú chemickú štruktúru.
- **Triviálny názov** predstavuje jednoduchý a všeobecne akceptovaný názov špecifický pre konkrétnu chemickú zlúčeninu. Priradenie triviálneho názvu má väčšinou súvis s určitými vlastnosťami liečiva, jeho prípravou, pôvodom či objavením. Príkladom je kyselina salicylová, chinín, kyselina barbiturová či kyselina askorbová.
- **Generický názov** je medzinárodne uznávané označenie liečiva, ktoré umožňuje jednotnú terminologickú identifikáciu látky. Ide o názov, ktorý ako prvý uvedie objaviteľ alebo výrobca daného liečiva. Generický názov sa môže zmeniť na INN názov, alebo sa vytvorí úplne nový INN názov. Niekedy sa uvádza pojem generický a INN názov ako ekvivalent, čo však nie je pravda, napriek tomu, že veľká časť liečiv má oba názvy rovnaké. Ďalším potenciálnym problémom býva jazyková rozdielnosť generických názvov. Príkladom je acetaminofén – generický názov používaný

Tab. 1.2 Ukážka morfémy a INN názvov liečiv

Morfémy	Príklady liečiv	Farmakoterapeutická skupina
-afil	sildenafil, tadalafil, vardenafil	inhibítory fosfodiesterázy 5
-azón	betametazón, dexametazón, flutikazón	glukokortikoidy
-kaín	artikaín, bupivakaín, lidokaín	lokálne anestetiká
cef-	cefalexín, cefotaxím, cefprozil	cefalosporínové antibiotiká
-cilín	amoxicilín, ampicilín, sultamicilín	penicilínové antibiotiká
-dipín	amlodipín, felodipín, nifedipín	dihydropyridínové blokátory kalciového kanála
-eprazol	ezomeprazol, omeprazol, rabeprazol	inhibítory protónovej pumpy
-floxacín	ciprofloxacín, levofloxacín, norfloxacín	chinolónové antibiotiká
-gest-	dezogestrel, levonorgestrel, progesterón	progesteróny
-gliptín	alogliptín, linagliptín, sitagliptín	inhibítory DPP-4 enzýmu (antidiabetiká)
-glitazón	pioglitazón, rosiglitazón, troglitazón	tiazolidíndióny (antidiabetiká)
-nazol	flukonazol, ketokonazol, vorikonazol	triazolové antimykotiká
-olol	atenolol, betaxolol, metoprolol, timolol	betablokátory
-pril	enalapril, kaptopril, lizinopril, ramipril	ACE inhibítory
-sartan	irbesartan, losartan, valsartan	blokátory receptorov angiotenzínu II
-setrón	granisetrón, ondansetrón, palonosetrón	antagonisty 5-HT ₃ receptora (antiemetiká)
-statín	atorvastatín, rosuvastatín, simvastatín	inhibítory HMG-CoA reduktázy
-triptán	eletriptán, rizatriptán, sumatriptán	agonisty 5-HT ₁ receptora (antimigreniká)
-vudín	lamivudín, stavudín, zidovudín	nukleozidové analógy (antivirotiká)
-zepam	bromazepam, diazepam, oxazepam	deriváty benzodiazepínu (anxiolytiká)

v USA a Kanade pre paracetamol, albuterol (USA) a salbutamol (Európa), či epinefrín (USA) a adrenalín (Európa). V slovenskom odbornom texte by sme teda mali používať generické názvy vždy v slovenskej forme. Taktiež je dôležité upozorniť na odlišenie pojmov generický názov a generikum, resp. generický liek (viac kapitola 14).

- **Medzinárodný nechránený názov, INN** (International Nonproprietary Name) vznikol s cieľom zjednotiť generické názvy a zabrániť duplicitám. Systém INN je od roku 1953 koordinovaný Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO, *World Health Organization*). INN názvy sú pridelené presne definovaným látkam, ktoré sú jednoznačne charakterizované chemickou štruktúrou a názvom (nepri-delujú sa zmesiam liečiv, rastlinným liečivám a homeopatikám). WHO zverejňuje INN ekvivalenty v angličtine, latinčine, francúzštine, ruštine, španielčine, arabčine a čínštine. Tieto názvy sú celosvetovo preferované a používané ako v učebniciach farmakológie, tak aj v iných odborných textoch a sú prispôbené danému jazyku, v ktorom sa používajú. Názvy INN sa tvoria tak, aby ich bolo možné fonetizovať do jednotlivých jazykov s využitím systému morfém (t. j. najmenšie zoskupenie hlások, ktoré je nositeľom významu), zahŕňajúc prípony (prefixy), kmene slova (infixy) alebo prípony (sufixy). Ukážka morfém a jednotlivých INN názvov je uvedená v tabuľke 1.2. Osobitný systém pomenovania sa uplatňuje pri názvoch monoklonálnych protilátok, ktorých názov je zložený zo štyroch častí. Tie tvorí variabilná predpona, ktorú navrhne výrobca, infix určujúci cieľovú štruktúru (napr. tkanivo, systém, nádor) a ďalší infix určujúci pôvod protilátky (napr. potkan, človek, myš). Názov protilátky je ukončený sufixom -mab, ktorý priraduje liečivo do skupiny monoklonálnych protilátok. Tento spôsob nomenklatury bol revidovaný v roku 2017, kedy došlo k vypusteniu druhého infixu, ktorý vypovedal o pôvode, a zároveň bola upravená skupina infixov vypovedajúca o cieľovej štruktúre. Príkladom na INN názvy monoklonálnych protilátok sú názvy liečiv ako abciximab, omalizumab či rituximab.
- **Liekopisný názov** je pomenovanie liečiva, pod ktorým je uvedené v liekopise. V súčasnosti sa v liekopisoch uvádzajú latinské formy INN názvov, ktoré sa píšú veľkým začiatočným písmenom. Najčastejšie sú využívané pri predpisovaní individuálne pripravovaných liekov. Ako príklad môžeme uviesť Paracetamolum, Ibuprofenum, či Lorazepamum.

Pre laickú verejnosť a pacientov je najvýznamnejší výrobný, resp. obchodný názov lieku, ktorý označuje konkrétny prípravok a je zároveň vlastníctvom výrobcu. Tieto názvy sú zvyčajne doplnené o symboly [®] alebo [™], ktoré označujú, že ide o registrovanú obchodnú značku. Na trhu existuje množstvo prípravkov s obsahom jedného a toho istého liečiva, čo často spôsobuje duplicitu až multiplicitu pri predpisovaní liečiv, ktorá sa môže prejaviť v terapii. To následne vedie k prejavu či vystupňovaniu nežiaducich účinkov a nezriedka až ohrozeniu života pacienta.

1.4 Klasifikácia liečiv

Liečivá, resp. lieky je možné klasifikovať viacerými možnými spôsobmi. Samotná klasifikácia má svoj význam nielen kvôli edukačným a komunikačným dôvodom, no predovšetkým predstavuje spôsob ako monitorovať, spracovávať a porovnávať údaje

o spotrebe liečiv. Na tieto účely najlepšie slúži ATC klasifikácia (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikácia), ktorý spravuje a kontroluje Kolaboračné centrum pre štatistiku a metodológiu liekov WHO (*World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*). ATC systém klasifikácie bol prvýkrát publikovaný v roku 1976 a príslušné liečivá sú klasifikované do skupín podľa účinku na jednotlivé orgány či orgánové sústavy, farmakologického pôsobenia a chemických vlastností. Na základe toho je každému liečivu priradený sedemmiestny alfanumerický kód, ktorý pozostáva z piatich úrovní, resp. hladín:

■ **Prvá úroveň** – označuje sa jedným veľkým tlačeným písmenom, ktoré zodpovedá príslušnej anatomickej sústave, na ktorú liečivo pôsobí. Patrí sem 14 hlavných skupín:

A – tráviaci trakt a metabolizmus,

B – krv a krvotvorné orgány,

C – kardiovaskulárny systém,

D – dermatologiká,

G – urogenitálny trakt a pohlavné hormóny,

H – systémové hormonálne liečivá s výnimkou pohlavných hormónov a inzulínov,

J – antiinfektíva na systémové použitie,

L – cytostatiká a imunomodulátory,

M – muskuloskeletálny systém,

N – centrálna nervová sústava,

P – antiparazitiká,

R – respiračný systém,

S – zmyslové orgány,

V – rôzne (variá).

■ **Druhá úroveň** – vyjadruje hlavnú terapeutickú skupinu a je označená dvojicou čísel.

■ **Tretia úroveň** – označuje terapeuticko-farmakologickú podskupinu a je označená veľkým tlačeným písmenom.

■ **Štvrtá úroveň** – vyjadruje chemicko-terapeuticko-farmakologickú podskupinu a je označená veľkým tlačeným písmenom.

■ **Piata úroveň** – označuje konkrétnu látku, resp. liečivo a je označovaná dvomi číslicami.

Ako príklad môžeme uviesť ATC kód amantadínu – N04BB01:

N centrálna nervová sústava,

N04 antiparkinsoniká,

N04B dopamínergické liečivá,

N04BB deriváty adamantanu,

N04BB01 amantadín.

Niektoré liečivá však môžu mať priradený viac ako jeden ATC kód. Ide o prípady, kedy sa jedno liečivo používa vo viacerých terapeutických indikáciách, ako napríklad kyselina acetylsalicylová: N02BA01 – analgetiká a antipyretiká; B01AC06 – antiagregancia.

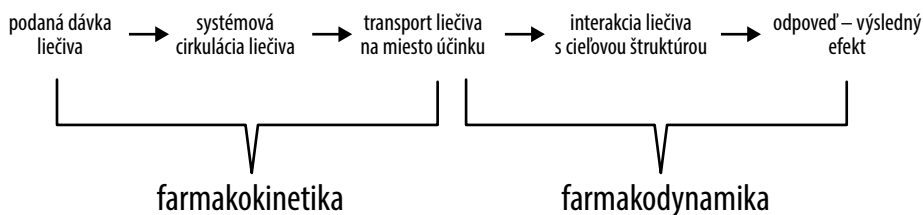
Na vyjadrenie spotreby liečiv je okrem ATC kódov potrebné k jednotlivým liečivám priradiť aj **dennú definovanú dávku (DDD)**. DDD predstavuje technickú porovnávacia jednotku, vyjadrenú váhovým množstvom liečiva, a je stanovená ako priemerná udržiavacia dávka dospelého pacienta v danej indikácii (ide iba o štatistickú jednotku!).

Okrem ATC klasifikácie je možné uplatniť aj rôzne iné klasifikačné systémy, ako napríklad podľa chemickej štruktúry, terapeutickkej indikácie, podľa podobnosti liečiv v mechanizmoch účinku, taktiež podľa pôvodu, spôsobu prípravy či podľa spôsobu výdaja (liečivá viazané alebo neviazané na lekárske predpis).

2 Základné princípy farmakológie

Účinok liečiva je možné definovať ako interakciu medzi liečivom a biologickým systémom, ktorá vedie k zmene stavu, prípadne funkcií daného biologického systému. Z uvedenej definície vyplýva, že ovplyvňovaný systém je charakterizovaný určitým vybavením a schopnosťou generovať odpoveď na danú látku (liečivo). Vo všeobecnosti molekula liečiva účinkuje ako **agonista** (aktivátor) alebo **antagonista** (inhibítor) na špecifickú cieľovú štruktúru, ktorá je následne zodpovedná za samotný účinok. Ten sa prejaví zmenou existujúcej fyziologickej alebo biochemickej funkcie v danom organizme. Príkladom je zvýšenie srdcovej frekvencie, pokles krvného tlaku či zvýšenie produkcie a sekrécie kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Ako bolo uvedené v kapitole 1.2, výsledný efekt liečiva je možné využiť aj na diagnostiku a prevenciu, príkladom čoho je dexametazónový supresný test pri podozrení na Cushingov syndróm alebo očkovanie proti chrípke.

Interakcia liečiva a organizmu je vo farmakológii konvenčne delená do dvoch kategórií a to na **farmakokinetickú fázu** a **farmakodynamickú fázu**. Farmakokinetika je oblasť farmakológie, ktorá sa zaoberá osudom liečiva v organizme (absorpcia, distribúcia, metabolizmus a exkrécia) – zjednodušene povedané „čo robí organizmus s liečivom“. Na druhej strane farmakodynamika študuje a popisuje mechanizmy a účinky liečiv – teda to „čo robí liečivo s organizmom“. Vzťahy medzi liečivom a organizmom v súvislosti s farmakokinetickou a farmakodynamickou fázou sú uvedené na obr. 2.1.



Obr. 2.1 Vzťahy medzi liečivom a organizmom v súvislosti s farmakokinetickou a farmakodynamickou fázou

Po podaní liečiva sa najskôr uplatňujú farmakokinetické a následne farmakodynamické faktory. Obdobne je to aj s nástupom účinku, kedy pozorujeme časový vzostup efektu daného liečiva v závislosti od dosahovanej koncentrácie v mieste svojho účinku. Situáciu môžeme popísať nasledovne: nástup účinku pozorujeme s určitým oneskorením (latenciou) po podaní → vzostup účinku až do dosiahnutia jeho maxima → odznievanie účinku (oslabenie efektu) → ukončenie pôsobenia daného liečiva. Táto situácia je typická pre väčšinu prípadov perorálneho podania liečiv počas dlhodobej terapie rôznych ochorení. V prípade liečiv používaných pre akútne situácie, pri ktorých sa podávajú zvyčajne parenterálne, je doba latencie minimálna a nástup účinku takmer okamžitý.

Účinok (efekt) liečiva definujeme ako súbor dejov a zmien, ktoré po jeho podaní do organizmu nastanú. Samotný účinok môžeme pozorovať ako ovplyvnenie celého organizmu (systémový antiflogistický účinok), orgánového systému (zvýšenie kon-