

Farmakologie -úvod

Iva Tomášková

- (z řečtiny: pharmakon (φάρμακον) znamená „léčivo“, logos (λόγος) znamená „věda“) je obor společný lékařům i farmaceutům.
- Zabývá se léky, hlavním zájmem je léčba léky, **farmakoterapie**.
- Zkoumá tedy léčivo od okamžiku podání pacientovi, kdy se stává lékem, až po jeho úplné vyloučení. Farmakologie hodnotí léky ze dvou hledisek

- **Farmakokinetika** zkoumá osud léku v organismu (působení organismu na lék), tj. vstřebávání (**absorbce**), rozdělování v jednotlivých tkáních (**distribuce**), přeměnu na účinné a nebo neúčinné látky (**biotransformace**) a vylučování (**eliminace**).
- **Farmakodynamika** zkoumá účinky léku na organismus, a to žádoucí (viz **indikace**) i nežádoucí.

- **Indikace** jsou stavy pacienta, při nichž je vhodné podání daného léčiva. Odstavec s názvem „Indikace“ udává, k čemu je dané léčivo určeno. V širším smyslu nezahrnuje indikace pouze vhodnost podání léčiva, ale i provedení lékařského zákroku.
- **Kontraindikace** znamená stav, kdy je nevhodné dané léčivo podávat, nebo se smí podávat jen se zvýšenou opatrností, neboť by jeho podáním došlo ke zhoršení zdravotního stavu pacienta, či dokonce k ohrožení života. Dříve se v literatuře rozlišovaly **absolutní kontraindikace**, stavy, kdy je podání léčiva zakázáno, a **relativní kontraindikace**, stavy, při nichž lze léčivo podávat jen se zvláštní opatrností. Dnes se již od těchto pojmů upouští. V širším medicínském smyslu kontraindikace nezahrnuje pouze zákaz podávání některých léčiv, ale i zákaz provádění určitého léčebného nebo diagnostického zákroku.

- **Interakce** znamená vzájemné ovlivnění současně podaných lék. Většinou se tím myslí ovlivnění nepříznivé. Někdy toho naopak lze využít. Například použitím dvou shodně působících léčiv lze dosáhnout žádaného účinku za použití nižších dávek. Interakce neznamenají jen vzájemné ovlivnění mezi léčivy, ale i jinými vlivy, např. interakce mezi léčivem a potravinami nebo nápoji.....

Nežádoucí účinky

- V podstatě každé léčivo kromě svých účinků, pro které se používá, zároveň působí na pacienta i jinak, což je většinou nežádoucí.
- Nežádoucí účinky se liší svou závažností, s některými se již dopředu počítá s tím, že prospěch z podání léčiva je pro pacienta vyšší než rizika z podání vyplývající.
- Jindy mohou nežádoucí účinky pro svou závažnost vést k ukončení léčby daným léčivem, nebo dokonce pacienta trvale poškodit, případně způsobit jeho smrt. Mnoho nežádoucích účinků závisí na velikosti dávky, některé se objevují jen u určitých lidí, kteří k nim mají jisté přepoklady.

Dávkování léčiva

- zahrnuje informaci, v jakém množství a jak často se léčivo pacientovi podává. K informaci o dávkování by měla být připojena i informace o způsobu užití, např. spolknout, zavést do konečníku, injekční podání apod., včetně případné informace, zda je lepší užívat s potravou či mimo ni, ráno nebo večer apod

Vývoj nových léků

- Testování molekul začíná dnes v laboratorních podmínkách mj. na tkáňových kulturách
- Cílem je identifikace chemické substance, která má šanci vykazovat terapeuticky benefit.

Následující jsou rozsáhlé experimenty na zvířatech

Klinické výzkumy u člověka

- Experimenty zaměřené na farmakologicky efekt nové substance u člověka, jsou opřeny o data získaná z těchto pokusů na zvířatech.
- Klinické experimenty u člověka jsou rozdělovány minimálně do tří fází

Fáze klinických studií

- Fáze I představuje první podání člověku,
- fáze II zjišťuje, jak na nový terapeutický postup reaguje skupina nemocných.

Základem každého vývojového programu je randomizovaná klinická studie.

- Tyto studie jsou ve fázi III zaměřeny na průkaz účinnosti nového léku ve srovnání se současnou standardní terapií.
- Studie fáze IV jsou označovány jako studie postmarketingového sledování. Tyto studie jsou zaměřeny na sledování bezpečnosti (farmakovigilance) léčiva po jeho uvedení na trh.

Fáze I

- V této fázi je lék podáván zpravidla malému množství pečlivě vybraných zletilých zdravých dobrovolníků nebo malé skupině nemocných.
- Zcela vyloučeno je zpravidla zařazení skupiny osob (těhotné ženy, geriatricí nemocní).
- S ohledem na toxicitu nebo charakter některých léčivých přípravků se některé léčivé přípravky na dobrovolnících nezkouši – např. cytostatika

Fáze II a

- V této fázi je lék podáván zpravidla malému množství pečlivě vybraných zletilých zdravých dobrovolníků nebo malé skupině nemocných.
- Zcela vyloučeno je zpravidla zařazení skupiny osob (těhotné ženy, geriatricí nemocní).
- S ohledem na toxicitu nebo charakter některých léčivých přípravků se některé léčivé přípravky na dobrovolnících nezkouší – např. cytostatika

Fáze Ib

- Dokazuje účinek léčivého přípravku na větším počtu pacientů,
- Hodnotí účinek v závislosti na dávce
- Tyto studie se nejprve uskutečňují na menším množství pacientů, při pozitivním výsledku pilotní studie se počty pacientů rozšiřují,
- Design studii se přibližuje fazi III (randomizace, zaslepení atd.)
- Dělení jednotlivých fází již není v posledních letech takto rigidní vzhledem k překryvu jednotlivých fází

Fáze III. Klinický kontrolovaný pokus, rozšířená klinická studie

- stanovení bezpečnosti a účinnosti léčby na mnohem větším počtu pacientů (až tisíce) ve srovnání s placebem nebo aktuálně používanou léčbou.
- Studie této fáze má tedy prokázat srovnatelnost nové léčby z hlediska bezpečnosti a účinnosti se soudobým standardem.
- Klinické pokusy jsou navrhovány tak, aby byla minimalizována systematická chyba studie nebo zkreslení (bias).

Randomizace

- Je proces, při kterém je subjekt zařazován do kontrolní skupiny nebo skupiny léčené zkoumaným lékem tak, aby měl každý jedinec stejnou šanci, že bude vybrán do jednoho z obou souborů.
- Randomizace se provádí na základě předem určeného plánu, který formou náhodného nebo rozdělování přiřazuje subjekty do jednotlivých skupin.
- Randomizace tedy teoreticky zamezuje subjektivnímu a selektivnímu zařazování subjektů do jednotlivých ramen, zajišťuje požadovaný počet subjektů ve srovnávaných ramenech, umožňuje rovnoměrné rozložení prognosticky významných faktorů (souběžná léčba, onemocnění atd.) i rušivých faktorů (confounders).
- Používání randomizace je dnes standardem

legislativa

- V naší legislativě je zakotveno, že jakékoliv klinické hodnocení fází I–III schvaluje Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL).
- Ten se spolu se zadavatelem a příslušnou etickou komisí podílí na dohledu nad prováděním klinického hodnocení

- Výzkum a vývoj léků je složitý multidisciplinární proces, jehož náročnost stále roste. Úspěšné klinické hodnocení završuje aplikovaný farmaceuticko-medicínský výzkum daného léku a umožňuje registraci léku.
- Čas potřebný k dokončení vývoje inovativního přípravku přesahuje zpravidla 10 let a náklady se pohybují na úrovni miliardy dolarů.
- Originální lék je po určitou dobu chráněn patentem, jehož má vlastník patentu exkluzivní právo na prodej léku. Základní patent zahrnuje obvykle 20 let, přičemž se ale část této doby spotřebovává již v období klinických zkoušek.
- Po vypršení platnosti patentu může být lék vyráběn a prodáván jinou farmaceutickou společností, která tedy uvede na trh kopii originálního léku, tzv. generický lék.

Ukázka klinické studie fáze III

- Výběr pacientů – vstupní a výstupní kritéria
- Randomizace pacientů
- Zaslepení studie
- Design studie

Jak probíhá taková studie

- Léčebná fáze – kontroly dle stanovených termínů, výdeje léků, vyplňování dotazníků, měření TK, tepu, hmotnost....
- Fáze sledování po ukončení léčby
- Hlášení nežádoucích účinků
- Vyplňování protokolů písemně i elektronicky, kontroly studijním monitorem
- Kontroly studií – audity

Výsledek studie

- Hromadné zpracování a statistické zhodnocení
- Účinek léků jeho bezpečnost

placebo

- Při nutnosti užít účinný lék v rámci ochrany zdraví pacienta je placebem běžně užívaný lék na dané onemocnění
- Srovnává se tedy účinek nového léku a běžně užívaného léku

Antiseptika a dezinficiencia

ZÁKLADNÍ POJMY

Dezinfekce zneškodnění všech patogenních mikroorganismů
v určitém prostředí

Dekontaminace podstatné snížení počtu mikroorganismů
v určitém prostředí

Sterilizace usmrcení všech forem mikroorganismů přítomných
v určitém prostředí

obecně: *dezinficiencia* – dezinfekční látky používající se na neživý
povrch

antiseptika – dezinfekční látky určené k aplikaci na živý
organismus

(Dále používána většinou pouze *dezinficiencia*; dezinfekční látky)

METODY DEZINFEKCE

1) **Fyzikální** – využití fyzikálních postupů, které usmrcují mikroorganismy

- ◆ teplota (horkovzdušná, parní sterilizace)
- ◆ UV, γ – záření
- ◆ filtrace

2) **Chemická** – využití chemických látek, které mají baktericidní účinky

- ◆ kyseliny, zásady
- ◆ kvarterní amoniové soli
- ◆ halogeny
- ◆ sloučeniny kovů
- ◆ oxidační látky
- ◆ alkoholy, aldehydy apod.

Zásady při používání chemických dezinfekčních látek

- 1) Dodržení doporučené koncentrace, teploty a doby expozice pracovního roztoku
- 2) Před vlastní dezinfekcí provést mechanickou očistu prostředí
- 3) Pracovní roztok připravovat těsně před použitím
- 4) Střídat typy dezinfekčních roztoků, aby se zabránilo vzniku rezistence
- 5) Dodržovat zásady bezpečnosti práce a ochrany zdraví při práci s dezinfekčními prostředky (většina dezinfekčních látek je více či méně toxická)

Výběr dezinfekčního přípravku

podle:

- Spektra účinku
- Doby působení
- Vlivu na dezinfikovaný materiál a prostředí
- Způsobu použití
- Toxicity a dráždivosti pro lidi a zvířata
- Zanechávání reziduí, biologické odbouratelnosti
- Stability
- Ekonomických nároků

Spektrum účinku dezinfekčních přípravků

----- **cidní**

----- **statické**

účinek na:

bakterie (vegetativní formy nebo i spóry) + mykobakterie

viry

houby (plísně, kvasinky)

Způsoby použití dezinfekčních přípravků

– podle druhu dezinfikovaného materiálu a daného prostředí– např.:

Otření

Postřik

Ponoření

Plynování

Formy dezinfekčních přípravku

<u>Kapalina</u>	<u>Plyn</u>	<u>Pevná látka</u>
Pěna	Aerosol	Gel
		Mýdlo
		Krém

Kontrola účinnosti provedené dezinfekce

Metody chemické

Metody mikrobiologické

DRUHY CHEMICKÝCH LÁTEK S DEZINFEKČNÍM ÚČINKEM

SLOUČENINY KOVŮ

Rtuť

Jedno z prvních antiseptik byl chlorid rtuťnatý – měl však dráždivé a toxické účinky

Další dezinfekční látky s rtutí: merbromin, thiomersal, nitromersol, dusičnan fenylrtuťnatý

Mechanismus účinku: zásah do enzymatického systému bakterií – blokáce sulfhydrylových skupin

Nevýhody: dráždivost, toxicita, riziko kontaminace životního prostředí, neúčinkuje na spóry

Stříbro

Používá se hlavně v oftalmologii, také k dezinfekci vody

Má slabé adstringenční účinky

Mechanismus účinku: koagulace bílkovin bakterií

Cín

Sloučeniny cínu se používají zejména k dezinfekci podestýlky, líhni, dopravních prostředků (LASTANOX). Zejména mají účinek fungicidní.

V současnosti používané dezinfekční preparáty obsahují **tributylcín – naftenát**, který má nižší toxicitu

ALKALIA A ACIDA

Alkalia (zásady)

Obsahují – OH skupinu → zvýšení pH

Působí na bakterie i viry, pronikají do hloubky materiálů

Používají se zejména k dezinfekci prostředí nebo neživého materiálu (vzhledem ke svým dráždivým a žíravým účinkům)

Hydroxid sodný, hydroxid draselný, hašené vápno

Acida (kyseliny)

Vodné roztoky obsahují H^+ kation \rightarrow snížení pH (bakteriostatický účinek při pH 3-6, baktericidní při pH < 3)

Anorganické kyseliny

kyselina chlorovodíková, kyselina sírová – konc. = silná leptadla, korozivní účinky

0,1 – 1N – dezinficiencia

kyselina boritá – 3% vodný rozok se používá v očním lékařství

Organické kyseliny

Kyselina benzoová, kyselina octová, kyselina salicylová

OXIDAČNÍ LÁTKY

Látky, z nichž se při styku s tkáněmi uvolňuje vlivem peroxidáz molekulární kyslík, který působí smrt mikroorganismů

U některých látek dochází při uvolňování plynného kyslíku v ráně k tvorbě pěny, což napomáhá odstranění znečištění, zárodků (mechanické čištění)

Peroxid vodíku (H_2O_2) – používá se 3% roztok – dezinfekce ran

Neproniká však do hloubky tkání, neničí spóry a viry

Manganistan draselný ($KMnO_4$) = hypermangan – působí i na viry

Má adstringenční účinky (silnější koncentrace dráždí)

0,1 – 1% roztok Rány, sliznice

0,5 – 2% roztok Dezinfekce rukou

2 – 4 % roztok Předměty

Kyselina peroctová – používá se její 36 – 40% roztok (**PERSTERIL**)

Působí i na spóry, ale má korozivní účinky

Dezinfekčně působí i výpary

0,05 – 0,1% roztok Dezinfekce pitné vody

0,2% roztok Dezinfekce rukou

0,5 – 1% roztok Povrchy, předměty

Ozon (O_3) – bezbarvý plyn s charakteristickou vůní, vzniká působením UV paprsků, účinkem el. výbojů při bouřce nebo současným působením smogu a slunečního záření

Nejsilnější oxidační činidlo, ničí bakterie i viry

Jeho používání je bezpečné – až dlouhodobé působení vysokých koncentrací vyvolává nevolnost

Využívá se při dezinfekci pitné vody (účinnější a bezpečnější než chlór) a v potravinářství

HALOGENY

- k dezinfekci se využívají zejména sloučeniny chloru a jodu

Chlór

Mechanismus účinku: oxidační a chlorační (uvolnění kyslíku i chlóru)

Chlorové sloučeniny mají silný účinek na bakterie, viry, houby i prvoky

Samotný plynný chlór je silně dráždivý (větrání při provádění dezinfekce!) a také korozivní

Využití: dezinfekce vody, rukou, ran, povrchů...

Chlornan sodný

Chlornan vápenatý (společně s chloridem vápenatým = chlorové vápno)

Chloramin

Organické sloučeniny chlóru (benzenchloraminy)

Jód

Mechanismus účinku: oxidační a jodační (uvolnění kyslíku a jódu)

Působí podobně jako chlór na bakterie (včetně spór a mykobakterií), viry

Snadno se resorbuje, ale má dráždivé a toxické účinky

Jodová tinktura (2% I₂ + 2,4% KI – rozp. v 50% ethanolu) – lihový roztok jodu

Používá se zejména k dezinfekci kůže před chirurgickými zákroky, na menší rány

Jodofory

Např. jodopovidon – jod je vázán na nosič (tenzid) – ve vodném prostředí se postupně uvolňuje

Méně korozivní, bez zápachu, nebarví

Jodglycerin

Jodbenzín

FENOLY

Aromatické sloučeniny podobné alkoholům (vazba OH skupin na benzenové jádro)

Mechanismus účinku: denaturace bílkovin

Ničí pouze vegetativní formy mikroorganismů

Fenol (kyselina karbolová)

Karcinogenní, toxický, silný zápach → na kůži se příliš nepoužívá, spíše k dezinfekci zařízení nebo infikovaných organických materiálů

Kresol (kyselina kresolová)

Používá se nejčastěji 2% roztok = lysol – dezinfekce prostředí, zařízení

Méně toxický než fenol

(Fenoly i kresoly jsou kontraindikovány u koček!)

ALKOHOLY

Mechanismus účinku: poškození buněčné membrány a denaturace bílkovin

Nemají sporicidní účinky, používají se zejména v dezinfekčních přípravcích určených na dezinfekci kůže

Ethanol – používá se 60 – 70%

Isopropanol – 50%

GLYKOLY

Látky příbuzné alkoholům

Účinné i vůči mykobakteriím

Propylenglykol

ALDEHYDY

Formaldehyd

Plyn, ale používá se ve formě 40% roztoku (formalín), zejména ke konzervaci biologických materiálů

Má silný účinek na bakterie (i mykobakterie a spóry), viry, houby

Je dráždivý pro kůži a sliznici

Glutaraldehyd

TENZIDY

Látky snižující povrchové napětí roztoků, čímž narušují energetické poměry na rozhraních povrchů

Anionové = mýdla (RCOONa/K)

Alkalické roztoky – často se kombinují s jinými dezinfekčními látkami

Kationové = kvarterní amoniové sloučeniny

Např. chlorid benzalkonia, chlorid cetylpyridinia,...

Neničí viry a spóry

Nelze kombinovat s anionovými roztoky

Př. AJATIN

BARVIVA

- působí zejména na G+ koky

Anilinová barviva

Methylénová modř

Genciánová violet'

Brilantová zeleň

Akridinová barviva

Nedráždí; rozkládají se na světlo

Akriflavin – snižuje sekreci ran a sliznic

Používá se 0,1% roztok

Proflavin

Aminakrin