

Počátky klinické farmakologie v českých zemích

Jiří Elis

Farmakologický ústav ČSAV (v době popisovaných událostí), Praha

Klinická farmakologie v českých zemích jako lékařský obor začala vznikat, podobně jako v USA a Velké Británii, v 50.–60. letech minulého století. V 70. letech pak nastává její prudký rozvoj. Dnes je to potřebný, uznávaný a žádaný lékařský obor.

Klíčová slova: klinická farmakologie, nový lékařský obor, léková exploze.

Beginnings of clinical pharmacology in the Czech lands

The grounds of the new medical specialization – clinical pharmacology – were laid in the Czech Republic, similarly as in USA or in Great Britain, in fifties and sixties of the last century. The fast development occurred in the seventh decade of 20th century. Nowadays, it is highly recognized and much needed medical discipline.

Key words: clinical pharmacology, new branche of medicine, drugs explosion.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 161–163

Před 60 lety začal vznikat ve světě nový lékařský obor – klinická farmakologie. Během doby se klinická farmakologie stala úspěšnou, žádanou, uznávanou a rozvíjející se členkou lékařských disciplín. Vznik tohoto oboru si vynutila nutnost objektivně vyhodnocovat účinky léků. Teprve postupem času se rozšířila činnost klinické farmakologie o pregraduální a postgraduální výuku, o použití nových léčiv ve farmakoterapii a zavádění nových poznatků a klinicko-farmakologických metod a přístupů přímo do klinické praxe.

Česká klinická farmakologie se ve světovém měřítku neztratila. Již ve svých počátcích se důstojně zařadila do procesu budování tohoto nového oboru po boku vyspělých států a držela krok se světovým vývojem.

V následujícím článku chceme připomenout začátky, postupný vývoj i osoby, které stály u zrodu klinické farmakologie v naší zemi a na tomto procesu mají svůj podíl.

Popisované události je třeba vidět pohledem doby se všemi jejími atributy, kdy se odehrávaly.

V moderní době prý první použil termín „aplikovaná či klinická farmakologie“ rakouský farmakolog O. Lövy v r. 1910 (1).

Ve světě její vznik a rozkvět nastává v padesátých letech minulého století, a to zejména v USA a ve Velké Británii. V USA to byl Harry Gold (2), farmakolog ruského původu, který se v r. 1952 stal prvním vysokoškolským profesorem klinické farmakologie. V r. 1954 bylo ustanoveno první oddělení klinické farmakologie v John Hopkins University School of Medicine v Baltimoru, pod vedením prof. L. Lasagny (3).

Také ve Velké Británii se klinická farmakologie začíná rozvíjet v 50. letech (4, 5). Z počátku bylo váhání mezi termíny therapeutics, materia medica

a clinical pharmacology. Prof. Gaddum (6) v r. 1954 však udal směr, když svou přednášku v Dixon Memorial Lecture nazval Clinical Pharmacology a později pod tímž názvem publikoval článek, otištěný v Proceedings of the Royal Society of Medicine. Také dříve publikovaná kniha *Bruce and Dilling's Materia Medica and Therapeutics* vychází v dalším vydání jako *Dilling's Clinical Pharmacology* (7). V r. 1960 pak vychází zásadní publikace „*Clinical Pharmacology*“, napsaná prof. D. R. Laurencem (8).

Vezmeme-li v úvahu tato data, pak na tom nebylo tehdejší Československo ve srovnání se světem tak špatně.

Již v r. 1956 je zřízeno při Ústavu pro výzkum výživy lidu Odd. experimentální terapie. Z tohoto oddělení se v r. 1960 stává samostatný Výzkumný ústav experimentální terapie při Ministerstvu zdravotnictví pod vedením prof. O. Šmahela.

V r. 1959 vzniká při Ústavu organické chemie a biochemie ČSAV Farmakologická laboratoř, která do svého programu zařazuje i provádění klinických studií. Byly to studie s novými cytostatiky, připravenými v tomto ústavu ak. Šormem a prof. Škodou. Vedoucím laboratoře byla prof. H. Rašková.

Obě tato pracoviště byla pouze začátkem pracovišť s náplní klinické farmakologie. Byla bez zkušeností, vybavení i vyškolených pracovníků. Nechyběla však dobrá vůle, snaha a úsilí. Náplň, směr, metody se teprve u nás, ale i ve světě, hledaly.

Zásadní obrat nastává v r. 1961, kde se prof. Rašková a prof. Šmahel (osobní sdělení) zúčastnili semináře o klinické farmakologii ve Vídni a kde přednášeli zejména angličtí odborníci pod vedením sira Bradforda Hilla. Zde byly objasněny všechny zásady, které klinická

farmakologie představuje, zejména pak přístup k hodnocení účinků léků.

V té době se staly kontrolované klinické studie převratnou novinkou. Pochopitelně, že u mnohých kliniků ihned narazily na tuhý odpor. Šlo o celé uspořádání kontrolovaných klinických studií, zejména pak o zásadu náhodného výběru pacientů do léčebného režimu, o použití placeba a o statistické zpracování získaných výsledků. Všechny tyto složky byly označovány odpůrci tohoto směru, často v hlučných slovních šarvátkách, jako neetické a důstojnosti lékaře nevhodné.

Vývoj jde dál

Nastaly okolnosti, které si přímo vyžadovaly vznik tohoto oboru.

Za prvé to byla tzv. léková exploze. Svět byl najednou po 2. světové válce zaplaven novými léky a objevily se zcela nové skupiny léků, např. psychofarmaka, protinádorové léky, antiastmatika, antialergika, antibiotika a řada dalších. Nebyla léková skupina, který by tímto děním nebyla ovlivněna nebo dokonce nově vytvořena. Zdálo se, že otázky léčby jsou vyřešeny nebo budou v brzkou vyřešeny.

Ovšem hned na počátku se ozvaly hlasy varující před neuváženým používáním léků. Objevily se některé příhody, které vrhly na rozvoj lékové terapie nepěkný stín. Jedna z prvních lékových katastrof se stala při užívání léku nazvaného stalinon (nemá nic společného se Stalinem), Byl to francouzský přípravek k léčbě stafylokokových infekcí. Vyvolával toxickou encefalopatii a jeho používání zaplatilo 102 lidí životem a dalších nejméně 100 osob trvalými následky (9).

Druhý případ, který otřásl světem, byl thalidomid (Contergan). Doporučený jako lék při

ranní nevolnosti těhotných, vyvolával však těžké malformační změny u novorozenců – poškození končetin (fokomelie) nebo jen prstů, poruchy ušních boltců, invence obličeje, aplazii různých orgánů a další.

Charakter poruchy záležel na tom, v kterém období těhotenství byl thalidomid použit. Odhaduje se, že celkem bylo postiženo ve 28 zemích asi 10 000 dětí (10). Ukázalo se, jak opatrní musíme být při předepisování léků u těhotných žen.

A konečně třetí léková katastrofa byla původně odhalena v anglických klubech u gentlemanů, popíjejících červené víno a užívajících MAO-inhibitory (11). Příčinou bylo uvolnění tyraminu z vína, který se nemohl rozložit a vyvolal prudký vzestup TK a následné postižení kardiovaskulární soustavy, končící často smrtí. To ukázalo na nebezpečí lékových kombinací i kombinací léků s potravinou.

Všechny tyto události formovaly požadavky na předklinické i klinické zkoušení léků a na jejich sledování po zavedení do širokého užívání. A to vše vyžadovalo klinickou farmakologii a její metody.

Významnou událostí šedesátých let byl II. Světový Farmakologický Sjezd, pořádaný v r. 1963 v Praze. Jeho organizací pověřila mezinárodní farmakologická společnost IUPHAR Československou farmakologickou společnost. Předsedkyní byla prof. Rašková, generálním tajemníkem prof. Votava. Na tomto sjezdu bylo zařazeno i sympozium „Klinická farmakologie“, organizované prof. Zaimisovou z Londýna. Zúčastnily se jej všechny špičky tehdejší klinické farmakologie, zejména z USA (Lasagna, Modell), Velké Británie (Laurence, Prichard) a rychle se rozvíjející KF ve Švédsku (Westerholmová, Sjöqvist a další). Sjezdu se zúčastnilo více než 1 600 účastníků ze všech částí světa.

Sjezd dopadl výtečně, byl vysoce oceněn všemi účastníky, z nichž mnozí přijížděli do „komunistického státu“ s obavami.

V r. 1963 také vzniká samostatný Farmakologický ústav ČSAV, vedený prof. Raškovou a ten již měl Oddělení klinické farmakologie, jehož vedením byl pověřen Dr. Elis.

Československá klinická farmakologie se i jinak srovnávala s vývojem ve světě.

V r. 1963 bylo v Anglii vytvořeno tzv. Dunlop Committee (hovorově nazvané podle svého zakladatele – Sir Derricka Dunlopa, úřední název Committee on Safety of Drugs), útvar, který posuzoval a schvaloval zavedení všech nových léků do klinického používání, resp. jejich výrobu.

Téměř současně vzniká u nás při Ministerstvu zdravotnictví tzv. Farmakologický poradní sbor

se stejným úkolem. Vedením byl pověřen prof. Votava, později prof. Rašková. Až do r. 1970 to byl jeden orgán pro celé Československo.

Od 1. ledna 1969 vstupuje v platnost federální uspořádání státu, vzniká České a Slovenské ministerstvo zdravotnictví. Každý stát si zřizuje samostatné útvary pro kontrolu účinnosti a bezpečnosti léčiv. Také pokračuje vývoj samostatné české a slovenské klinické farmakologie.

V českých zemích v 70. letech dostává Farmakologický poradní sbor nové označení Komise pro nová léčiva VR MZD (předseda prof. Elis). Na Slovensku vzniká podobný orgán, pod předsednictvím doc. Kovalčíka. Obě komise zasedají spolu, aby se předešlo možné diskrepanci v registraci léčiv.

Léková problematika rostla, jeden odborník již nestačil sledovat veškerý vývoj. Proto česká komise zřizuje subkomise, např. Subkomisi pro radiofarmaka, vedoucí prof. Grossmann, Subkomisi pro plastické hmoty, vedoucí prof. Drobník, Subkomisi pro imuno-přípravky, vedoucí prof. Hána.

Lékové katastrofy stále hrozily, a proto se stává povinným hlášení o nežádoucích účincích léků. K jejich zpracování a vyhodnocení je ustanovena Komise pro nežádoucí účinky léků, kterou vede prof. Vaněček s tajemníkem prof. Finkem.

Léková problematika si vyžádala určitou koordinaci činnosti, a proto pro řízení všech těchto aktivit byl zřízen koncem 70. let Vědecký útvar pro hodnocení léků, jehož sídlem byl Státní ústav pro kontrolu léků. Tak se podařilo zkoncentrovat celou lékovou problematiku na jedno místo.

To byl důležitý krok, který postavil českou klinickou farmakologii na vyšší úroveň a čs. zdravotnictví po bok předních zemí v zavádění nových léčiv, jejich kontrole a hodnocení.

V 70. letech první změny postihují výzkumnou základnu ministerstva zdravotnictví. Výzkumný ústav experimentální terapie v Krči byl zrušen a začleněn do nově vznikajícího Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) pod novým názvem Centrum výzkumu klinické farmakologie. Vedením je pověřen prof. Schück, později v r. 1975 dr. Modr. V r. 1979 bylo v rámci IKEMu ustanoveno Odd. klinické farmakologie pod vedením dr. Modra (12).

V 70. letech se začíná klinická farmakologie rozvíjet ve zdravotnických, fakultních i průmyslových pracovištích.

Vznikají celkem tři pracoviště s náplní klinické farmakologie.

Plzeň: již v r. 1971 prof. Čepelák zakládá Oddělení hematologie a klinické farmakologie ve FN v Plzni. Od začátku bylo součástí

jeho zaměření klinické hodnocení léků vyvíjených ve VÚFB (Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii) a určených pro čs. výrobce léků SPOFA. V r. 1976 vzniká samostatné pracoviště klinické farmakologie které později vede doc. Čepeláková. V r. 1984 za pomoci Spofy staví samostatnou budovu. V r. 1990 se vedoucím stává doc. Mayer.

České Budějovice: prof. K. Dvořák, přednosta I. interního oddělení v Krajské nemocnici v Č. Budějovicích, ustanovuje v r. 1976 do funkce ordináře pro klinickou farmakologii dr. P. Petra. V r. 1979 je zřízeno při I. interním oddělení Krajské nemocnice Pracoviště klinické farmakologie ve smyslu koncepce oboru klinická farmakologie.

Ostrava: v r. 1978 bylo zřízeno prof. Klabusayem, hlavním odborníkem pro vnitřní lékařství a primářem interního oddělení krajské nemocnice v Ostravě, pracoviště klinické farmakologie. Ordinářem se stal dr. Grundmann.

V r. 1982 vzniká samostatné Odd. klinické farmakologie pod vedením dr. Grundmanna (13).

Vedle těchto pracovišť většina farmakologických ústavů lékařských fakult začíná do svých programů klinickou farmakologii, většinou v podobě přednášek a seminářů, po případě účasti na klinickém hodnocení léků (podle tehdejší nomenklatury Fakulta všeobecného lékařství, Fakulta dětského lékařství, Fakulta hygienická, LF v Hradci Králové, LF v Olomouci, LF v Brně).

Rovněž farmaceutický průmysl se zapojil do tohoto procesu. V tu dobu byl v Československu jen jeden farmaceutický podnik – Spofa s řadou závodů.

Jeho výzkumné pracoviště Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii (VUFB) (ředitel ing. Němeček) zřizuje klinické oddělení (vedoucí dr. Ponec). V průběhu let pak vznikají klinická oddělení v dalších závodech tehdejší Spofy – v Léčivech, Galeně, Výzkumnému ústavu antibiotik, na Slovensku ve Slovakofarmě a Výzkumném ústavu ličiv, Modrá. Pro informace veřejnosti i lékařů a farmaceutů zřídila Spofa OIS – odborný informační systém.

Pro rozvoj oboru bylo v tehdejšímu systému plánování důležité, aby byly jeho výzkumné úkoly zařazeny do nějakého plánu. Tak se podařilo, aby již v r. 1971 byla klinická farmakologie zařazena jak do státního plánu výzkumu, tak do plánu rezortního. Ve státním plánu bylo zařazeno téma – „Nová léčiva pro terapii nejzávažnějších onemocnění“, které zahrnovalo dva úkoly řešené IKEMem, „Kardiovaskulární onemocnění“ a „Transplantace životně důležitých orgánů“, a jeden úkol řešila Klinická farmakologie

Plzeň – „Výzkum kinetiky nových léčiv u člověka“. V plánu technického rozvoje bylo zařazeno téma „Výzkum nových postupů klinického hodnocení léčiv“ a „Vypracování metodik pro analýzy a prognózy vývoje spotřeby léků“. V rezortním plánu byly zařazeny úkoly jako – Klinická farmakologie v dětském věku, Významné interakce léčiv, Klinická farmakologie lokálně aplikovaných léčiv a jiné.

V r. 1974 vzniká cyklus přednášek, nazvaný „Medicamenta Nova“, kde jsou odborní pracovníci seznamováni s nově registrovanými léky. V půlročních cyklech přednáší vždy přední odborníci jednotlivých lékařských oborů. Přednášky měly zamezit často nadnesené firemní propagandě jednotlivých léčiv.

Klinická farmakologie založila již v r. 1976 odbornou vědeckou sekci, která byla zřízená při Čs. farmakologické společnosti, předsedou se stal doc. Elis, tajemníkem dr. Fousková.

V r. 1976 byl uspořádán první kurs klinické farmakologie a v 1978 byla založena Subkatedra klinická farmakologie při tehdejšímu Institutu pro postgraduálního vzdělávání lékařů a farmaceutů pod vedením dr. Z. Modra.

První koncepce oboru klinická farmakologie byla vypracována v rámci koncepce vnitřního lékařství doc. Klabusayem a prim. Modrem v r. 1976 (14).

V r. 1981 byla klinická farmakologie uznána jako specializační obor.

Koncepce tohoto nového samostatného oboru byla schválena v r. 1982. V této koncepci byly definovány její výzkumné, výukové a zejména servisní úkoly a byl stanoven i způsob a postup pro jejich praktické zajišťování a realizaci.

Zde nás předběhla slovenská klinická farmakologie, kde koncepce byla schválena již v r. 1979.

V r. 1982 byla ustanovena funkce hlavního odborníka, kterým se stal prim. Z. Modr. (15).

V 80tých letech pak vznikají pracoviště nebo oddělené klinické farmakologie na dalších místech. Jejich činnost zpracoval částečně doc. Grundmann (16, 17). Jsou to – v FN Motol (Gutová, Votroubková 1982), na VFN 1 (Perlík, 1984), Ústí n. Labem (Kulič, 1984), Brno (Vítovec, 1982), Olomouc (Lenfeld, Jezdinský 1985), Hradec Králové (Martínková, 1984).

Jejich historie je ovšem již jiná kapitola.

Literatura

1. Modr Z. Příspěvek klinické farmakologie terapeutické praxe. *Prakt. Lék.* 1990; 70(9): 321–324.
2. Gold H. The proper study of mankind is man. *Amer. J. Med.* 1952; 12: 619–620.
3. Lasagna L. *Clinical Pharmacology in the United States: A Personal Reminiscence Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1985; 25: 27–31.
4. Reynolds LA, Tansey EM, eds (2008): *Clinical pharmacology in the UK, c. 1950–2000: influences and institutions. Wellcome Witnesses to Twentieth Century Medicine.* Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London, UK.

5. Reynolds LA, Tansey EM, eds. (2008): *Clinical pharmacology in the UK, c. 1950–2000: industry and regulation.* Wellcome Witnesses to Twentieth Century Medicine Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London, UK.

6. Gaddum JH. *Clinical Pharmacology. Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1954; 47: 195–204.

7. Dilling WJ. *Clinical Pharmacology*, 20th edn., Bailliere Tindall and Cassell, London, 1960.

8. Laurence DR. *Clinical Pharmacology* London, Churchill, 1963.

9. BMJ Publishing Group: „Stalinon“: A Therapeutic Disaster *The British Medical Journal* 1958; vol. 1, No 5069, p. 51.

10. Lenz W. Malformations caused by drugs in pregnancy. *Amer. J. Dis. Child.* 1966; 112: 99.

11. Elis J, Laurence DR, Mattie H, Prichard BN. Modification by monoamine oxidase inhibitors of the effect of some sympathomimetics on blood pressure. *British. Medical Journal* 1967; 2: 75.

12. Modr Z, Elis J. Klinická farmakologie. Přednáška dne 10. 11. 1987 na Slavnostním vědeckém sjezdu Československé lékařské společnosti J. E. Purkyně.

13. Grundmann M. Dvacet let klinické farmakologie v Ostravě. *Zprav. Klin. Farmakol. Farmac.* 1998; 12(4): 38–43.

14. Koncepce oboru klinická farmakologie. *Věstník MZ* 1982; 11–12: 152–155.

15. Modr Z. Současný stav klinické farmakologie v ČR. Přednáška 4. 6. 1982 na 32. Farmakologických dnech v Táboře.

16. Grundmann M. Vývoj klinické farmakologie v českých zemích ve zdravotnických zařízeních. *Klin. Farmakol. Farm.* 2000; 14(2): 3–6.

17. Grundmann M. 30 let klinické farmakologie ve zdravotnických zařízeních České republiky, *Klin. Farmakol. Farm.* 2008; 22(4): 127–129.

prof. MUDr. Jiří Elis, DrSc.

Farmakologický ústav ČSAV

Boční 29, 140 00 Praha 4

elisova@volny.cz
