

# OBJEVY A TESTOVÁNÍ LÉKŮ V ZAHRANIČÍ A U NÁS: MINULOST A SOUČASNOST

Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.

## POČÁTKY OBJEVŮ LÉČIV

Od pradávna znali lidé léčivé účinky různých rostlin. I když šlo často o pověry, přece jen v mnohých případech byl jejich účinek nesporný, jako např. analgetický nebo obstipační účinek opia, tj. zaschlé šťávy z nezralých makovic. Už v 5. století před Kristem si Hippokrates povšiml, že šťáva z kůry vrby tiší bolest a snižuje horečku. Ale teprve pokroky chemie umožňující izolaci účinné látky, poznání jejího složení, jako např. salicinu z kůry vrby, spolu s možnostmi chemické modifikace tohoto složení v 19. století otevřely cestu modernímu hledání a objevům nových léčiv.

## MODERNÍ OBJEVY LÉČIV

Objevy mnohých léčiv, která ve 20. století milionům lidí život zachránila, prodloužila nebo zkvalitnila, byly možné především díky pokrokům ve dvou oblastech vědy: chemie (zejména syntetické organické chemie) a biologie (zejména farmakologie). Pro každou z nich si uvedeme příklady, a to nejdříve na objevu aspirinu (uplatnění chemie) a potom na objevu  $\beta$ -sympatolytik a  $H_2$ -antagonistů (uplatnění farmakologie).

### UPLATNĚNÍ CHEMIE

K objevu aspirinu vedla tato cesta: po izolaci salicinu roku 1828 (viz výše) byla připravena kyselina salicylová a z ní roku 1853 salicylan sodný. Salicylan sodný však nebyl dobře snášen (působil zejména gastrointestinální obtíže). V roce 1897 Felix Hoffmann, chemik, který pracoval pro německou firmu Bayer, vyrobil derivát kyseliny salicylové esterifikací jedné hydroxyskupiny. Vzniklý produkt, kyselinu acetylsalicylovou, podal svému otci, který trpěl bolestmi kloubů. Výsledky byly výborné, kyselina acetylsalicylová byla roku 1899 patentována pod obchodním jménem Aspirin. Aspirin se stal prototypem moderního hromadně vyráběného léčiva, navíc velmi úspěšného.

### UPLATNĚNÍ FARMAKOLOGIE

Pokroky chemie by samy o sobě nestačily. Stejně důležité byly pokroky farmakologie, patofyziologie, mikrobiologie, endokrinologie a dalších oborů medicíny. Z první české učebnice farmakologie vydané roku 1905 a napsané prof. Chodounským (obrázek 1) vyplývá, že před sto lety ještě neexistovaly léky např. na hypertenzi, cukrovku, astma, účinná psychofarmaka, antiinfektiva. Nevědělo se o hormonech, neurotransmiterech a molekulárních místech působení léčiv, jejichž poznání později významně přispělo k objevu nových významných léčiv. Nevědělo se mnoho o farmakokinetice, jejíž uplatnění se později ukázalo nanejvýš prospěšné a posléze nezbytné při hledání a vývoji nových léčiv. Toxikologické zkoušky nových léčiv

byly tak nedostatečné, že případy těžkého poškození zdraví i úmrtí po těchto léčivech nebyly vzácností (prof. Chodounský uvádí působivé příklady).

obrázek 1 1905 – PRVNÍ ČESKÁ UČEBNICE FARMAKOLOGIE



- ✓ 1905 už byl: aspirin, digitalis, éter, kokain, brom, sacharin
- ✓ 1905 neexistovaly: léky např. na hypertenzi, cukrovku, astma, hypolipidemika, psychofarmaka aj.
- ✓ 1905 nevědělo se: o neurotransmiterech, o molekulárních místech působení léčiv

Význam poznatků základního farmakologického výzkumu pro objev nových léků dobře dokumentuje historie objevu  $\beta$ -sympatolytik a  $H_2$ -antagonistů britským farmakologem Jamesem W. Blackem. Po dlouhou dobu bylo nejasné, proč adrenalin způsobuje kontrakci jedněch, ale relaxaci jiných útrobních svalů (např. kontrakci arterií nebo myokardu, ale relaxaci bronchů nebo uteru). Až roku 1948 byl vysloven předpoklad existence dvou rozdílných typů adrenergních receptorů nazvaných  $\alpha$  a  $\beta$ . Black začal hledat látku, která by blokovala  $\beta$ -receptory, tím snížila nároky myokardu na kyslík a tak mohla mírnit bolesti u anginy pectoris. Po několika letech se mu se spolupracovníky podařilo roku 1964 vyvinout propranolol, první klinicky dobře použitelný blokátor  $\beta$ -adrenergních receptorů, který se stal prototypem pro vývoj dalších  $\beta$ -blokátorů. Ty se později staly a dodnes jsou jedním z pilířů farmakoterapie hypertenze a léčiv snižujících mortalitu na infarkt myokardu. Od sedmdesátých let dvacátého století miliony pacientů s hypertenzí nebo po infarktu myokardu užívají  $\beta$ -blokátory a je téměř jisté, že mnozí z nich by zde již nebyli nebo žili kratší dobu nebýt tohoto objevu a jeho úspěšného uplatnění v lékařské praxi. Tyto úspěchy stimulovaly další farmakologický výzkum  $\beta$ -adrenergních receptorů, vedly k objevu  $\beta_2$ -receptorů v bronších a posléze k objevu selektivních  $\beta_2$ -mimetik, která se stala důležitými bronchodilatancií.

Jen výjimečně se farmakologovi podaří objevit úspěšné léčivo s novým typem mechanismu účinku jako dr. Blackovi. Ja-

mes Black (tehdy čtyřicetiletý) však neusnul na vavřínech a dal se do hledání ještě jednoho nového typu léčiva. Zaujala ho totiž skutečnost, že do té doby známá antihistaminika, která úspěšně tlumila např. projevy senné rýmy, svědění, kopřivku a jiné účinky histaminu, nebyla s to blokovat stimulující účinek histaminu na sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku. To ho vedlo k předpokladu existence dvou typů receptorů pro histamin, které označil jako  $H_1$ -receptory (důležité pro antagonizaci účinků histaminu tehdy známými antihistaminiky) a  $H_2$ -receptory (důležité pro stimulaci sekrece HCl v žaludku histaminem). Black začal hledat antagonisty  $H_2$ -receptorů, protože si od nich sliboval uplatnění v terapii vředové choroby. Vyšel ze struktury histaminu, kterou obměňoval, až našel látky, které snižovaly sekreci HCl vlivem histaminu. První látky s tímto účinkem musely být opuštěny, protože u člověka vyvolávaly agranulocytózu, až se roku 1975 podařilo zavést cimetidin, první účinné a bezpečné antiulcerózum tohoto typu, které se v terapii vředové choroby užívá dodnes a které se stalo prototypem dalších  $H_2$ -antagonistů. Terapie vředů žaludku nebo dvanáctníku, která do té doby byla často neúčinná a někdy dost drastická (gastrektomie), se výrazně zlepšila. Ve farmakoterapii vředové choroby potom došlo k dalšímu velkému pokroku (např. objevem a uplatněním inhibitorů protonové pumpy nebo antibiotik v eradikaci *Helicobacter pylori*). Dnes se vředová choroba dá díky tomu vyléčit konzervativně, ale ještě v šedesátých letech minulého století pacienti trpěli po gastrektomii pro odstranění žaludečních vředů, na což si dobře pamatují.

Právem byla Jamesi Blackovi udělena roku 1988 Nobelova cena za objevy léčiv typu  $\beta$ -blokátorů a  $H_2$ -antihistaminik a dostalo se mu nejvyšších poct i ve Velké Británii.

### HLAVNÍ CESTY K OBJEVU LÉČIV

Cest k objevu nových léčiv je mnoho, v podstatě jde buď o cílený výzkum, nebo o šťastné náhody.

**Cílený výzkum** vychází někdy ze **základního výzkumu** (například viz výše uvedené Blackovy objevy) nebo jde o čistě **aplikovaný výzkum** (kdy se syntetizují stovky látek, u nichž se pak v souboru určitých farmakologických testů zjišťuje, které z nich mají určitý žádoucí účinek – tzv. screening).

**Náhodný objev** („serendipity“) byl zdrojem objevu mnoha významných léčiv nového typu. Příkladů je mnoho. Klasic-

kým příkladem byl objev penicilinu. Méně známým příkladem je objev antipsychotického účinku u chlorpromazinu (roku 1953 Delayem a Denikerem), léčiva, které bylo nejdříve považováno za antihistaminikum a antiemetikum. Tím byla nejen otevřena cesta k úplně novému typu léčiv – neuroleptik neboli antipsychotik, ale začala vlastně i éra moderní psychofarmakologie s obrovským zdravotním, komerčním a vědeckým významem. Dobrým příkladem náhodného objevu léčiva nového typu z poslední doby byl objev účinku sildenafilu (Viagra) na erekci (roku 1996), farmaka, které bylo původně určeno pro léčbu anginy pectoris.

### THALIDOMIDOVÁ TRAGÉDIE

Nebyly však jen velké úspěchy, které významně přispěly k prodloužení střední délky života a zvýšily jeho kvalitu, ale vyskytly se i závažné nežádoucí účinky, poškození zdraví a úmrtí po nových léčích. Nejznámější a nejotřesnější je thalidomidová tragédie.

Thalidomid byl používán od roku 1956 jako lék na ranní zvracení u těhotných žen. Teprve roku 1961 se objevily první zprávy o výskytu těžkých malformací (chybění celých končetin nebo jejich částí, malformace ucha a vnitřností) u mnohých novorozenců, jejichž matky užívaly thalidomid během těhotenství. Odhaduje se, že v období 1956–1961 bylo takto postiženo v různých zemích asi 10 000 dětí. USA zůstaly ušetřeny, protože FDA používání thalidomidu nepovolila.

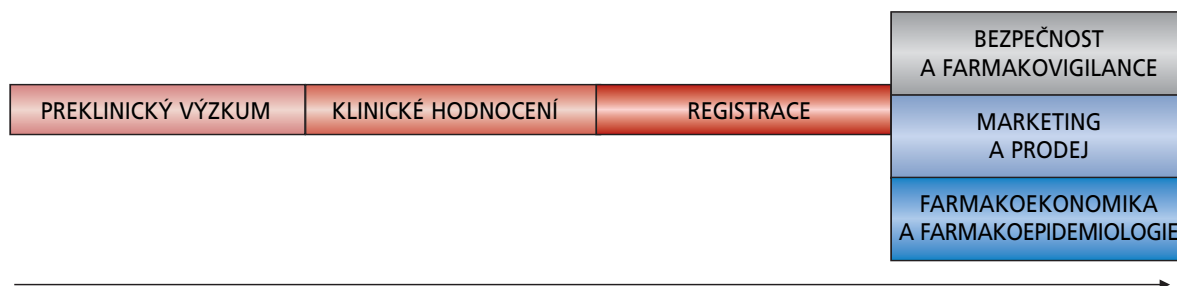
### SYSTÉM HODNOCENÍ ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI LÉČIV A FARMACEUTICKÁ MEDICÍNA

Thalidomidová tragédie otřásla veřejností a vynutila si přísnější kontrolu hodnocení a monitorování bezpečnosti léčiv, aby se riziko podobných katastrof snížilo na minimum. Postupně byl vypracován a všeobecně přijat systém hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiv.

Tento systém se skládá z několika na sebe navazujících etap a článků: preklinický výzkum léčiv – klinické hodnocení léčiv – registrace léčiv – farmakovigilance. Tyto čtyři oblasti systému hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiv představují spolu s problematikou marketingu, prodeje léčiv, farmakoekonomi-

obrázek 2

### SYSTÉM HODNOCENÍ ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI LÉČIV A HLAVNÍ OBLASTI FARMACEUTICKÉ MEDICÍNY



kou a farmakoepidemiologií hlavní oblasti farmaceutické medicíny (obrázek 2). Každému z uvedených témat bude postupně věnován jeden den našeho kurzu farmaceutické medicíny.

### **PREKLINICKÝ VÝZKUM LÉČIV**

Preklinický výzkum zahrnuje:

- farmakologické hodnocení (farmakodynamika, farmakokinetika),
- toxikologické hodnocení (toxická akutní, chronická, speciální zkoušky toxicity – např. teratogenity, kancerogenity),
- farmaceutické hodnocení (např. průkaz identity, složení, čistoty, stability).

Při rutinním preklinickém výzkumu se většinou používají různé přesně definované metody za podmínek tzv. Správné laboratorní praxe.

### **KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉČIV**

Pokud předklinický výzkum vede k objevu nějakého slibného nového léčiva, musí se jeho účinnost a bezpečnost nejdříve důkladně ověřit u člověka. Dnes se vyžaduje, aby se klinické hodnocení léčiv provádělo podle podrobně definovaných a rigorózních metodických postupů shrnutých v dokumentu **Správná klinická praxe (Good Clinical Practice, GCP)**. Směrnice správné klinické praxe určují např. zásady výběru probandů, zajištění informovaného souhlasu, randomizace, kontrolní skupiny, zásady dvojitého slepého pokusu, volby placebo apod.

**Předregistrační klinické hodnocení má tři etapy:**

- I. etapa: První podání léčiva člověku (cíle: získat první informace o snášenlivosti a kinetice)
- II. etapa: Úvodní klinická studie (cíle: první ověření terapeutické účinnosti)
- III. etapa: Rozšířená klinická studie (cíle: průkaz terapeutické účinnosti a bezpečnosti)

### **REGISTRACE LÉČIV**

Léčivo, které úspěšně prošlo předklinickým a klinickým zkoušením, musí potom ještě úspěšně projít registračním řízením, což je nezbytná podmínka pro jeho uvedení na trh a klinické používání. Žadatelé o registraci léčiva předkládají podrobnou dokumentaci z předklinického a klinického zkoušení (obvykle tisíce stránek) příslušné instituci pro kontrolu léčiv (např. u nás Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv – SÚKL, v USA Food and Drug Administration – FDA apod. – viz dále), která s pomocí nezávislých expertů a komisí posoudí předloženou dokumentaci o účinnosti a bezpečnosti nového léčiva a v příznivém případě žádost o registraci léčiva schválí.

### **RIZIKA A NÁKLADY PŘEDKLINICKÉHO A KLINICKÉHO HODNOCENÍ LÉČIV**

Rizika a náklady předklinického a klinického hodnocení léčiv jsou značné. Odhaduje se, že z více než 1000 látek vstupujících do preklinického hodnocení pouze asi 6 se vybere pro klinické hodnocení a z nich pouze jedna se nakonec dostane do registrace.

Náklady na hodnocení léčiv neustále stoupají. Zatímco v sedmdesátých letech minulého století představovaly náklady na vývoj a hodnocení jednoho léčiva v průměru asi 100 milionů dolarů, v osmdesátých letech to bylo již asi 300 milionů dolarů a v devadesátých letech se tyto náklady vyšplhaly až na 800 milionů dolarů (USD přepočítané na hodnotu v roce 2000). Tím ovšem rizika a náklady nekončí, protože i po úspěšném vývoji, registraci a uvedení léčiva do terapie u člověka může dojít k jeho stažení z trhu pro nežádoucí účinky (jak se nedávno stalo např. u rofecoxibu), což znamená další náklady za soudní spory a kompenzace postiženým. Není divu, že toto podnikání si mohou dovolit v celém rozsahu jen největší farmaceutické firmy.

### **DOBA OD SYNTÉZY NOVÉHO FARMAKA PO JEHO UVEDENÍ DO KLINICKÉ PRAXE**

Doba od syntézy nového farmaka po jeho uvedení do klinické praxe bývá dlouhá, v průměru to trvá téměř 10 let (odhaduje se, že předklinické hodnocení trvá v průměru asi 1,5 roku, klinické hodnocení asi 5 let a registrace asi 2 roky).

### **ZDROJE NOVÝCH FARMAK (LÉČIV)**

Při volbě zdrojů nových léčiv bývají používány různé strategie s ohledem na náročnost, rizika, a zejména nákladnost vývoje léčiv. Zde se zaměříme na čtyři zdroje:

### **NOVÉ CHEMICKÉ SLOUČENINY (NEW CHEMICAL/MOLECULAR ENTITY, NCE/NME)**

**Farmaka nového typu** (s novým mechanismem účinku) – to je nejnáročnější a nejrizikovější zdroj s nejméně ceněnými výsledky (zejména pokud se taková nová, a tudíž patentovatelná látka s novým typem účinku uplatní nejen v terapii, ale i komerčně a stane se z ní tzv. blockbuster neboli trhák, jako např. první představitel nového typu antimigrenik sumatriptan [Imigran], antidepresiv fluoxetin [Prozac], léčiva na poruchy erekce sildenafil [Viagra] nebo léčiva na chřipku oseltamivir [Tamiflu] – viz dále). Obvykle se zde vychází z poznatků základního výzkumu (například viz Blackovy objevy uvedené výše). Největší farmaceutické firmy mají dnes své vlastní velké laboratoře a výzkumné týmy, které na vysoké úrovni rozvíjejí základní výzkum slibující objev léčiv nového typu v různých oblastech. Vedle toho vznikají malé firmy, které se specializují na úzkou farmakoterapeutickou oblast, sledují výsledky základního výzkumu na akademických pracovištích a ve slibném případě např. koupí licenci na tam patentovanou novou látku a investují do jejího dalšího vývoje (klinického hodnocení, registrace). Tak tomu bylo např. s novými antiviroty prof. A. Holého (cidofovir [Vistide], tenofovir [Viread] a adefovir [Hespera] uplatňující se u infekcí CMV, HIV a hepatitidy B) vyvinutými v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, jejichž klinické zkoušení a uvedení na trh zajistila menší kalifornská firma Gilead Sciences. Přitom tato firma objevila oseltamivir (Tamiflu), lék nového typu proti chřipce, který odkoupila známá švýcarská firma Roche, dokončila jeho klinické zkoušení a zajistila jeho marketing. Díky

obrovské mediální kampani věnované v poslední době hrozbě ptačí chřipky stoupla výrazně nejen poptávka po tomto léku, ale i cena akcií Gilead Sciences, takže cena balíku akcií Donalda Ramsfelda, ministra obrany USA, v této firmě se údajně zvýšila z 2,5 na 15,5 milionů USD (podle [http://en.wikipedia.org/wiki/Gilead\\_Sciences](http://en.wikipedia.org/wiki/Gilead_Sciences)).

Tato strategie je nanejvýš riziková (může sice vzácně přinést velké zisky, ale i velké ztráty). Nicméně největší farmaceutické firmy ji ve svém portfoliu mají, protože velmi potřebují přijít občas na trh s léčivými tohoto typu („blockbusters“) – viz dále. Poněkud menší firmy se raději omezují na bezpečnější hledání a vývoj tzv. me-too farmak.

**Me-too farmaka** mají sice nové patentovatelné chemické složení, ale známý a obvykle již osvědčený mechanismus účinku (hledají se většinou screeningem podle podobnosti svých účinků s účinky již známého prototypového léčiva). Po objevu obchodně úspěšného léčiva nového typu se brzy objeví mnoho odpovídajících me-too léčiv (tak tomu bylo např. po objevu anxiolytika chlordiazepoxidu, antihypertenziva  $\beta$ -blokátoru propranololu, antiulceróza  $H_2$ -antihistaminika cimetidinu, antimigrenika 5-HT<sub>1D</sub>-agonisty sumatriptanu atd.). Máme mnoho me-too statinů, nesteroidních antirevmatik, antidepresiv a dalších léčiv. Ačkoliv me-too léčiva obvykle nejsou tak ceněna jako léčiva nového typu, přesto mohou mít řadu předností před prototypem, např. výhodnější farmakokinetiku (rychlejší nástup účinku, jeho delší nebo kratší trvání, větší biologickou dostupnost po aplikaci per os atd.), takže mnohdy představují značný pokrok a v terapii i na trhu někdy dokonce vytlačí prototyp.

## GENERIKA

Menší rizika i náklady představuje vývoj kopií (tzv. generik) osvědčených léčiv, u nichž vypršela patentová ochrana. Dokumentace požadovaná pro registraci generik je mnohem méně rozsáhlá než u NCE, musí však obsahovat průkaz tzv. bioekvivalence ve srovnání s originálem (generikum se nesmí významně lišit v průběhu a ploše pod křivkou své plazmatické koncentrace od originálu). Některé firmy, např. Zentiva, se zaměřují zejména na generika. Hlavní výhodou generik je mnohdy podstatné snížení ceny, a tím i zvýšení dostupnosti určitého léčiva.

## NOVÉ KOMBINACE

Nové kombinace známých látek představují další možnost méně riskantního a nákladného vývoje nových léčiv. Lze jimi zvýšit účinnost, snížit riziko nežádoucích účinků a teoreticky navodit i novou kvalitu. Na druhé straně se jimi zvyšuje riziko lékových interakcí. Lékové kombinace, zejména analgetické, byly kdysi dost rozšířené, šlo však většinou o empirické směsi bez řádného průkazu výhodnosti. Proto byly dost zdiskreditovány. Dnes jsou některé fixní kombinace léčiv v různých oblastech farmakoterapie běžné a jejich opodstatněnost je někdy doložena i metaanalýzami, tj. nejvyšším stupněm tzv. medicíny založené na důkazech (EBM), jako např. u kombinací paracetamolu s opioidy.

Pokud se týká tohoto zdroje nových léčiv, mohu uvést vlastní zkušenost s vývojem nových kombinovaných analgetik, kterým jsem se zabýval se spolupracovníky před 25–30 lety ve Farmakologickém ústavu ČSAV. Tehdy byla v Československu velká spotřeba zastaralých kombinovaných analgetik obsahujících složky zvyšující riziko rakoviny, poškození ledvin nebo závislosti, z nichž některé (aminofenazon, fenacetin) byly proto již v jiných zemích zakázané. Snažili jsme se tedy vyvinout účinné a bezpečné analgetické kombinace vhodné pro volný prodej (tj. bez lékařského předpisu), které by mohly nahradit ony zastaralé, nebezpečné kombinace. Vyšli jsme z vlastního originálního zjištění, že guaifenesin zvyšuje analgetickou aktivitu paracetamolu i kyseliny acetylsalicylové (tyto tři látky jsou na celém světě volně prodejné), navrhli a patentovali několik nových kombinací těchto a dalších látek. N. p. Léčiva pak zajistil jejich farmaceutický vývoj, klinické zkoušení a registraci. Jedno z těchto analgetik (Ataralgin) dodnes patří mezi nejpoužívanější analgetika u nás, dosud se ho vyrobilo přes miliardu tablet. Tato analgetika přispěla k poklesu nežádoucí spotřeby aminofenazonu a fenacetinu u nás, a navíc nebyly u nich hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky (pokud je mi známo), což potvrdilo výsledky našeho preklinického hodnocení.

## NOVÉ INDIKACE

Objev nové indikace představuje další možnost, jak zkrátit a zlevnit vývoj nového léčiva. Příkladem může být např. použití kyseliny acetylsalicylové v nízkých dávkách 1x denně v indikaci inhibice shlukování trombocytů a tím snížení rizika závažných tromboembolických příhod (infarkt myokardu, ikтус). Dalším příkladem je použití thalidomidu u určitých projevů lepry (erythema nodosum leprosum) nebo antidepresiva bupropionu k odvykání kouření.

## INSTITUTE PRO OBJEV A TESTOVÁNÍ NOVÝCH FARMAK – ZAHRANIČNÍ

Institucí pro objev a testování nových farmak je v zahraničí mnoho a jsou různého typu od gigantických farmaceutických firem (např. Pfizer, který byl s to nedávno koupit firmu Pharmacia za 63 miliard dolarů, tedy za sumu, která dost přesahuje roční rozpočet ČR), přes střední (např. Gilead Sciences, viz výše) až po malé podniky zaměřené jen na určitý úzký úsek, např. některé smluvní výzkumné organizace (Contract Research Organisation, CRO).

Největší firmy sázejí dost na trháky („blockbusters“, viz výše) vydávající miliardy. Každá by chtěla mít ve svém „lékovodu“ („drug pipeline“) nová léčiva – potenciální trháky, které by jí pomohly kompenzovat snížení zisku poté, co vyprší patentová ochrana jejich předcházejícího trháku a na trhu se objeví jeho levné kopie (generika). Podle některých odhadů takových potenciálních trháků, které by se mohly objevit na trhu do roku 2008, mají ve svých „lékovodech“ připraveny firmy Pfizer, AstraZeneca, Eli Lilly a Merck každá asi tři, Novartis, Abbot asi dvě, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers, Schering-Plough asi jeden.

## INSTITUTE PRO OBJEV A TESTOVÁNÍ NOVÝCH FARMAK – TUZEMSKÉ

Výborný přehled o vývoji farmaceutického výzkumu u nás se zaměřením na Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii je uveden v nedávné publikaci doc. V. Trčky (Čes Slov Farm 2003;52:107–14).

Již v období 1935–1945 bylo u nás několik firem s vlastním výzkumem a vlastní výrobou více léčiv, např. B. Fragner v Dolních Měcholupech (Praha), kde se ve válečných letech pracovalo na přípravě penicilinu, nebo Interfarma v Modřanech (Praha), kde bylo vyvinuto originální kumarinové anti-koagulans ethylbiskumacetát [Pelentan], které pak bylo u nás po několik desetiletí hlavním lékem tohoto typu.

Nejvýznamnější a nejvyspělejší institucí v oblasti objevu a testování nových farmak byl u nás v letech 1951–1990 podle mého názoru Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii (VÚFB) v Praze na Vinohradech. Byl tam vyvinut velký počet léků od syntézy přes preklinické a klinické hodnocení až k registraci. Z nich mnohé jsou dodnes běžně používány, jako např. Ajatin, Kinedryl, Valetol, Mesocain, Prothiaden, Trimepranol. Poslední dva uvedené přípravky jsou zvláště významné.

Trimepranol obsahuje originální tuzemský  $\beta$ -blokátor metipranolol, vyvíjený již koncem šedesátých let pod vedením doc. V. Trčky (obrázek 3), tedy nedlouho po objevu prvního  $\beta$ -blokátoru propranololu dr. Blackem roku 1964 (viz výše). Trimepranol byl uveden na trh

obrázek 3



doc. MUDr. V. TRČKA, DrSc.

již roku 1971 a stal se na dlouho jediným a nejpoužívanějším  $\beta$ -blokátorem u nás (dovoz ze Západu byl minimální). Takže bez nadsázky lze říci, že tento výsledek doc. Trčky a VÚFB umožnil již v sedmdesátých letech tuto moderní terapii hypertenze a prevenci infarktu myokardu u nás a že se tím pravděpodobně zachránilo dost lidí před předčasnou smrtí. Trimepranol byl velmi úspěšný i obchodně a stal se jedním z mála tuzemských originálních léků, které se vyvážely i na Západ. U nás se ho prodalo za 1,46 miliardy Kčs, do SRN se ho (substance) vyvezlo za 11,2 miliardy korun (v tehdejších relacích)!

Podobně úspěšné bylo antidepresivum Prothiaden. Obsahuje dosulepin, který ve VÚFB syntetizoval dr. Protiva (obrázek 4), jeho potenciálně antidepresivní účinek odhalili při preklinickém hodnocení ve VÚFB

obrázek 4



Dr. M. PROTIVA, DrSc.

obrázek 5



RNDr. PhMr. J. METYŠOVÁ, CSc.

dr. Metyšová s prof. Votavou (který byl v té době současně přednostou Ústavu farmakologie na naší fakultě – tehdy LFH, dnes 3. LF UK, obrázek 5, 6). Prothiaden představoval šetrné antidepresivum první generace, které se u nás často předepisovalo (v letech 1968–1989 asi 1,3 miliardy definovaných denních dávek). Kromě toho se prosadil i na Západě, kam se jeho substance vyvezlo za 23 miliard Kčs.

obrázek 6



prof. MUDr. Z. VOTAVA, DrSc.

Uvádím tyto údaje podrobněji též proto, aby bylo zřejmé, že výzkum a vývoj nových léčiv je možný a může být výnosný i v menších zemích (pro což svědčí i úspěšné objevy, vývoj a prodej nových léčiv farmaceutických firem např. v Belgii, Holandsku, Dánsku).

Farmaceutický vývoj nových léčiv probíhal i ve Výzkumném ústavu antibiotik v Roztokách u Prahy a v Galeně (dnes Ivax) v Opavě. Dnes je naší největší farmaceutickou firmou Zentiva, jejímž základem a předchůdcem byla Léčiva, která vycházela z firmy B. Fragner.

Výzkum nových léčiv probíhal a probíhá i na pracovištích Akademie věd, zejména v Ústavu organické chemie a biochemie ČSAV, nyní AV ČR, Farmakologickém ústavu ČSAV, Mikrobiologickém ústavu ČSAV/AV ČR v Praze. Po roce 1989 probíhá nejintenzivněji v Ústavu experimentální biofarmacie v Hradci Králové (společné pracoviště AV ČR a Pro.Med.CS), kde se pod vedením prof. Květiny podařilo vyvinout a do praxe zavést řadu generik.

## INSTITUTE PRO KONTROLU FARMAK

V zájmu ochrany zdraví obyvatelstva je kontrola účinnosti a bezpečnosti léčiv na určitých teritoriích zajišťována příslušnými státními nebo územními správními institucemi. V České republice je to Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v Praze, v Ně-

mecku Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, ve Velké Británii Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Tyto instituce jsou zřizovány na základě příslušných zákonů (u nás zákon o léčivu č. 79/1997 Sb) ve znění pozdějších předpisů. Pro členské státy EU je důležitá zejména Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, zkráceně European Medicines Agency, EMA) se sídlem v Londýně. V poslední době je snaha usnadnit registraci léčiv ve více členských státech EU pomocí tzv. centralizovaného nebo decentralizovaného postupu s procedurou vzájemného uznávání. Podrobnosti budou probrány ve zvláštním tématu tohoto kurzu věnovanému registraci léčiv.

Asi nejznámější státní institucí pro kontrolu léčiv je největší FDA – U.S. Food and Drug Administration, která letos (2006) slaví sté výročí.

## SOUHRN

Pokroky v chemii a biomedicíně vedly v minulém století k objevu velkého počtu léčiv, která mohou významně pro-

dloužit délku života a zvýšit jeho kvalitu, ale také způsobit těžkou újmu na zdraví. V zájmu zajištění prospěchu a omezení rizik pro zdraví, která nová léčiva přinášejí, byl vytvořen systém hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiv. Součástí tohoto systému je rozsáhlé preklinické hodnocení, klinické hodnocení a registrační řízení, kterým musí být každé nové léčivo prověřeno. V tomto přehledu jsou uvedeny cesty k objevu nových léčiv (základní, aplikovaný výzkum, náhodný objev), některé jejich zdroje (nové chemické sloučeniny s novým mechanismem účinku nebo typu „me-too“, generika, nové kombinace, nové indikace). Je uvedeno několik příkladů z objevu a testování významných léčiv v zahraničí i v tuzemsku s ohledem na náklady, prospěch i rizika a možnosti vývoje nových léčiv. Jsou uvedeny instituce pro kontrolu léčiv a přehled hlavních oblastí farmaceutické medicíny (preklinický výzkum léčiv, klinický výzkum léčiv, registrace léčiv, farmakovigilance, marketing a prodej léčiv, farmakoekonomika a farmakoepidemiologie), které budou postupně podrobněji probrány v samostatných tématech tohoto kurzu farmaceutické medicíny.