

NASTANEK ZDRAVILA

Metka V. Budihna

UVOD

Zdravila spremljajo človeka od začetkov civilizacije. Do konca 19. stoletja so nova zdravila odkrivali večinoma slučajno oz. po srečnem naključju. Takrat je Paul Ehrlich objavil svojo misel o selektivni toksičnosti snovi in to je bil začetek usmerjenega iskanja novih zdravil. Zdravila namreč razvijajo na osnovi selektivnega delovanja, ki ga - po poskusih na živalih - predvidevajo pri človeku.

Večino novih zdravil razvijajo v industrijskih laboratorijih. Laboratoriji v industriji in »akademski« laboratoriji (večinoma so na univerzah) se v svojem delovanju dopolnjujejo, čeprav so pristopi različni: v industriji gre za »organizirani oportunitizem«, v akademskih laboratorijih gre za »znanje zaradi znanja« (za razvoj znanja) (1). Raziskovalci v akademskih laboratorijih pogosto uporabljajo odkritja industrijskih raziskovalcev kot orodja za raziskavo osnovnih mehanizmov. Na ta način so industrijski raziskovalci bistveno doprinesli k razvoju bazične farmakologije, kjer so industrijske dosežke preizkusili in definirali, kot je bil primer z aspirinom ali cimetidinom.

V industriji lažje razvijajo nova zdravila, če je poznana osnovna biokemična narava normalnih in patoloških procesov. Tako so, npr., lahko razvili histaminske blokatorje, ko je bilo že znano, da se histamin sprošča v telesu in deluje kot mediator pri urtikariji, pri senenem nahodu in pri normalni želodčni sekreciji. Zdravila za zdravljenje raka pri človeku je lažje razvijati, če so znane biokemične podrobnosti o zdravi in maligni celici, kot pa če bi preizkušali na tisoče zdravil po naključju ali pa zato, ker so sorodna že obstoječim, relativno neselektivnim in neučinkovitim zdravilom proti raku.

Razvoj zdravila je zelo naporen, tehnično zahteven in zelo drag proces. Nastanek enega uspešnega zdravila stane približno pol milijarde ZDA dolarjev. Uspešen razvoj zdravila (<1% spojin, ki jih začnejo testirati, na koncu postane registrirano zdravilo) namreč nosi stroške vseh neuspešnih razvojev (>99%).

Najpogostejši namen industrijskih raziskav na področju zdravil je odkrivanje dobičkanosnih zdravil. Zato, da zdravilo prinaša dobiček, mora biti uporabno in varno, kar na koncu vrednotijo kliniki. Farmakologi morajo predvideti te lastnosti iz poskusov pri živalih in to tako, da je možno, da so zgrešili uporabno zdravilo, minimalna. Zato mora biti program »presejalnih« testov učinkovit.

Za laboratorijskega farmakologa je najtežje načrtovati poskuse pri živalih tako, da dobi z relativno malo živalmi največ možnih informacij, ki so relevantne za fiziologijo in bolezní človeka. Posebno težko je pri živalih načrtovati poskuse, s katerimi bi preizkušali vpliv zdravila na človekove mentalne motnje, dosti lažje pa je preizkušati npr. antikoagulantne učinke, kajti mehanizmi strjevanja krvi pri živalih in človeku so slični in strjevanje je lahko meriti.

V zadnjem času je raziskovanje molekularnih struktur in farmakološkega delovanja dejansko omogočilo načrtovanje in razvijanje zdravil z vnaprej določenim učinkom.

GLAVNI NAČINI ODKRIVANJA NOVIH ZDRAVIL

1. Sintetizirajo analoge, agoniste in antagoniste naravnih hormonov, avtokoidov in transmiterjev ter molekule za modifikacijo poznanih biokemijskih procesov. Ta način je pripeljal do resničnih novosti v terapijki. Tako so nastali npr. blokatorji histaminskih receptorjev H₂, agonisti in antagonisti dopamina, blokatorji kalcijevih kanalov, prostaglandini. Uspehi pri tem načinu močno govorijo v prid podpori raziskovanja v bazičnih medicinskih znanostih (1). Znanje o tem, kako telo deluje v normalnih razmerah in kako pri bolezni, pomaga, da začnejo racionalno načrtovati poseganje v delovanje telesa z namenom, da bi izboljšali zdravje in srečo človeštva.
2. Predugačenje strukture že znanih zdravil zelo lahko pripelje do poplave zdravil s podobnimi lastnostmi, ki se med seboj le malo razlikujejo. Načrtovanje molekul z računalniškim modeliranjem se je namreč že tako razvilo, da lahko molekuli odvzamejo nekaj značilnih skupin, vezanih na določen učinek in dodajo druge in tako dobijo novo snov z izbranim delovanjem. Tako so iz sulfonamidov, ki so jih sintetizirali v zgodnjih 30. letih tega stoletja, izpeljali druge sulfonamide z protimikrobnim delovanjem, sulfanilureidne antidiabetike, tiazidne diuretičke, acetazolamid za zdravljenje glavkoma.
3. Naključni presejalni testi služijo odkrivanju »zanimivih« učinkov pri popolnoma novih kemikalijah ali pri snoveh, ki so jih izolirali iz naravnih virov. V ta namen so izdelali skupine poskusov na živalih, ki jih uporabljajo pri zelo zapletenih presejalnih postopkih.
4. Odkrivanje novih terapevtskih možnosti za zdravila, ki so že v splošni uporabi, je posledica bistrornega opazovanja in dobre sreče. Tako so začeli uporabljati kininove derivate kot antiaritmike, blokatorje receptorjev β kot antihipertenzive, aspirin kot protitrombotično zdravilo.

POTEK RAZVOJA NOVEGA ZDRAVILA

Ta proces se odvija po tem vrstnem redu:

- osnovna zamisel ali hipoteza
- sinteza snovi
- raziskave pri živalih (miš, podgana, hrček, morski prašiček, kunec, mačka, pes, opica; za eno zdravilo se ne uporabljajo vse naštetе vrste)
- klinično preizkušanje.

Potreba po določenem redu pri predkliničnih in kliničnih poskusih je v državah rasla počasi do polovice tega stoletja, nato pa - vzporedno z eksplozivnim naraščanjem sinteze novih zdravil - z veliko hitrostjo. Vendar so vlade začele sistemsko, z zakoni urejati področje zdravil šele po nekaterih katastrofah. Predvidevanja strokovnjakov in njihova svarila pred katastrofami niso zalegla.

V ZDA je v letih 1937 in 1938 zaradi sulfanilamidu dodanega topila dietilenglikola umrlo več kot sto ljudi. Po tej katastrofi so v ZDA izdali prvi izčrpen zakon o zdravilih.

Po katastrofi s talidomidom v 60. letih tega stoletja so zakone o zdravilih sprejele tudi države, ki jih prej niso imele; že obstoječi zakoni so postali strožji. Takrat se je v mnogih zahodnih državah, predvsem v Zahodni Nemčiji, rodilo veliko število deformiranih otrok s fokomelijo (prirojeno nerazvite dolge kosti udov z drugimi spremljajočimi nepravilnostmi). Veliko otrok je umrlo, več kot 10.000 prizadetih otrok, ki so preživel, pa so ostali trajni težki invalidi. Vzrok je bilo uspavalo in pomirjevalo talidomid, ki so ga uvedli kot varno in prijetno zdravilo. Zaradi svoje kemične strukture obstoji talidomid v dveh enantiomernih oblikah, (+) in (-). Prodajali so ga kot racemat. Precej let kasneje so odkrili, da je samo enantiomer (-) deloval teratogeno, samo enantiomer (+) pa uspavalno (2). Po tej katastrofi je postalo povsod obvezno preizkušanje možnosti toksičnega delovanja zdravil na procese razmnoževanja.

Zakonsko kontrolo zdravil so vzpostavili najprej zaradi zagotovitve **varnosti**, šele nato zaradi **kvalitete**; kot zadnja je prišla na vrsto kontrola **učinkovitosti** (zdravilo mora imeti učinke, zaradi katerih je registrirano; nujna je primerjava učinkovitosti med že obstoječimi, registriranimi zdravili, in novim zdravilom).

RAZISKAVE PRI ŽIVALIH

V okviru teh raziskav preučujejo za vsako zdravilo njegovo

1. farmakodinamiko;

Ugotavljajo predvsem delovanje zdravil v smeri načrtovane terapevtske uporabe, obenem pa tudi druge učinke, pri enakem odmerku.

2. farmakokinetiko;

Ugotavljajo, kako se zdravilo razporedi v telesu in kako telo vpliva na obnašanje zdravila.

3. toksičnost;

Ugotavljajo, ali je zdravilo škodljivo in na kakšen način. To omogočajo raziskave

- a) z enim odmerkom (akutna toksičnost),
- b) s ponovnimi odmerki (subakutna, subkronična in kronična toksičnost),
- c) z različnim trajanjem dajanja ponovnih odmerkov. Poskus, ki pri živalih traja 14 dni, odgovarja enkratni dozi ali več dozam v enem dnevu pri človeku, 28 dni pri živalih odgovarja 10-dnevnu zdravljenju pri človeku, 180 dni pri živalih pa več kot 30-dnevnu zdravljenju pri človeku.

4. posebno toksičnost:

Gre predvsem za interakcijo zdravila z genetsko snovjo.

- a) *Mutagenost*. Bakteriелni test mutagenosti, ki pokaže indukcijo točkastih mutacij, se izvaja vedno. Nekatere mutacije vodijo v nastanek raka.
- b) *Testi na karcinogenost (onkogenost)* niso nujni pred začetkom zgodnjih raziskav, razen pri resnem sumu, da je test mutagenosti nezadosten, da je struktura zdravila in verjetnih metabolitov pri človeku sumljiva ali da je histopatologija pri raziskavah s ponovnimi dozami pri živalih sumljiva.

Polni testi na karcinogenost (trajajo večji del življenja ene živali) so potrebni pri zdravilih, ki jih bo prejemal človek več kot eno leto.

Epidemiološki dokaz je ob sumu, da pomeni spojina karcinogeno tveganje, najpomembnejši. Kljub temu, da je večina snovi, ki so karcinogene za človeka, karcinogenih tudi za poskusne živali, je tudi mnogo snovi, ki so karcinogene za živali, za človeka pa se niso pokazale nevarne. V tem pogledu je prenos izsledkov iz živali na človeka težak, včasih celo samovoljen.

Na vprašanje, zakaj se nova zdravila uporabljajo pri človeku, preden so opravljeni vsi polni testi na karcinogenost, lahko odgovorimo, da so poskusi pri živalih v tem pogledu nezanesljivi napovedniki in bi taka zahteva nesprejemljivo (za družbo škodljivo) podražila razvoj potrebnih zdravil ali celo zavrla razvoj. Razvoj zdravil bi se namreč zelo upočasnil, povišala bi se cena zaradi povečanega števila testov pri živalih in mnogo zdravil bi nato opustili - enako kot sedaj - zaradi povsem drugih razlogov.

c) *Vplive zdravil na sposobnost razmnoževanja* preučujejo z namenom, da bi ugotovili

- poškodbo moških ali ženskih spolnih celic,
- učinke na homeostazo znotraj maternice,
- vplive na nastanek in razvoj zarodka,
- toksične učinke na plod,
- učinke na metabolizem matere, ki bi kvarno vplival na plod,
- učinke na rast in razvoj maternice,
- učinke na porod,
- učinke na poporodni razvoj, na sesanje mladičev in dojenje matere,
- kasne učinke na plodnost, obnašanje, rodnost,
- učinke na drugi generaciji.

Seveda tečejo vse te preiskave pretežno v laboratorijih.

Mnoge od opisanih testov opravljajo pri anestetiziranih živalih, mnoge na izoliranih organih predhodno žrtvovanih živali in čedalje več na tkivnih kulturah. Vendar se celice v tkivnih kulturah obnašajo drugače kot v organizmu in razvijejo druge značilnosti, npr. nove receptorje, ki jih prej, ko so bile pod vplivom kontrolnih mehanizmov telesa, niso imele. Nedotaknjene celotnega fiziološkega sistema za sedaj ni mogoče nadomestiti z ničemer.

PRENAŠANJE IZSLEDKOV

S POSKUSOV NA ŽIVALIH NA ČLOVEKA

Vsi omenjeni poskusi bi bili nesmiselni, če se izsledkov, dobljenih pri živali, ne bi dalo prenesti na človeka. V mnogočem so živali podobne človeku, v mnogočem ne. Interpretacija izsledkov, dobljenih pri poskusih na živalih, je včasih težka zaradi razlik med posameznimi vrstami živali in, seveda, razlik med živalmi in človekom. Na srečo je razlik v farmakodinamiki zdravila

(učinek zdravila, samega ali v kombinaciji, na telo - mlado, staro, zdravo, bolno) dosti manj kot razlik v farmakokinetiki (vpliv telesa na zdravilo).

Mnogh nezaželenih učinkov, ki omejujejo uporabo zdravila pri človeku, iz poskusov na živalih ni mogoče predvideti, npr. občutka slabosti, znakov prizadetosti s strani srca in ožilja ali osrednjega živčevja, nekaterih alergičnih reakcij.

Z realnimi merili se da iz poskusov na živalih predvideti pri človeku tri vrste nezaželenih učinkov, ki sodijo v **specialno (posebno) vrsto toksičnosti**: to so vplivi na reprodukcijo, mutagenost in karcinogenost. Pri vseh teh učinkih reagirajo zdravila z genetsko snovjo, ali pa se učinek zdravila odraža ob deljenju celic. Posebno zaskrbljujoče je, da se vsi ti učinki lahko pokažejo z zamudo in jih je v začetnem stadiju težko razpoznati. Lahko so učinki enaki kot znaki naravne bolezni, tako da je posebno težko z zanesljivostjo ugotoviti njihov vzrok. Zdravila obvezno preizkušajo z obsežnimi poskusi o možnem toksičnem delovanju na procese razmnoževanja šele po katastrofi s talidomidom v 60. letih.

Ob prenosu izsledkov s preiskav pri živalih na človeka je tveganje pri posameznih vrstah raziskovanja različno, vendar pa vselej obstaja. Pri načrtovanju kliničnih poskusov naj bi to vedno upoštevali (1,3).

KLINIČNO PREIZKUŠANJE ZDRAVIL

Terapevtska vrednost zdravila in z njo povezano tveganje se lahko oceni šele po uporabi pri človeku (4). Potem ko je bila opravljena večina predkliničnih poskusov, lahko glede na rezultate, ki jih je to preizkušanje pokazalo (učinkovitost in varno zdravilo glede na koristi), preidemo na klinično preizkušanje zdravil. Seveda rezultati predkliničnih preizkušanj samo nakazujejo možno delovanje potencialnega zdravila na človekov organizem. Za oceno zanesljivosti prenašanja podatkov s predkliničnih poskusov do uporabe pri človeku so izdelali znanstvene metode, ki vključujejo tudi statistične metode; v večini držav je zanje predpisan postopek ravnanja.

Pri kliničnem preizkušanju so vedno prisotna zakonska, etična in metodološka vprašanja in problemi. Za odgovore na najbolj sporna vprašanja in za rešitev vsaj najpomembnejših problemov so za vse stopnje kliničnega preizkušanja predpisali uradna navodila za raziskave pri človeku. Zdravniki, ki sodelujejo pri kliničnem testiranju zdravil, morajo ta pravila poznati in se po njih ravhati.

Uvajanje novega zdravila v medicino človeka je urejeno po tako imenovanih fazah ali stopnjah kliničnega preizkušanja:

V **prvi fazi** ugotavljajo pri majhni skupini običajno *zdravih prostovoljcev* (20 do 50 ljudi) farmakokinetiko (absorpcijo, razporeditev v telesu, presnovo, izločanje) novega zdravila in obenem beležijo njegovo farmakodinamiko (biološke učinke). Ugotavljajo toleranco, varnost, učinkovitost zdravila.

V **drugi fazi** sodeluje večja skupina (50 do 300) *bolnikov*, pri katerih preiskujejo farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravila, določajo območje odmerkov in skrbno kontrolirajo učinkovitost in varnost zdravila.

V **tretji fazi** kliničnega terapevtskega poskusa (kontroliran poskus po slučajnostnem izboru) se pri večji skupini (300 do 1000 ali več) slučajno izbranih *bol-*

nikov skrbno meri učinkovitost in varnost zdravila, in se ga primerja z drugimi zdravili.

V **četrta fazi** je zdravilo registrirano in dano v normalno uporabo na tržišče. Nadzor nad varnostjo in učinkovitostjo opravljajo v uradnih raziskavah, ki zajemajo 2000 do 10.000 ali več bolnikov. V teh terapevtskih raziskavah tudi primerjajo zdravila med seboj.

ZDRAVILA-SIROTE

V ekonomiji prostega trga pustijo brez zdravljenja redke bolezni, kot so nekatere vrste raka (v vseh deželah) in nekatere pogoste bolezni, kot so parazitarne bolezni (v revnih deželah) (5).

Če zdravilne snovi ne razvijejo v uporabno zdravilo, ker stroškov razvoja ne morejo pokriti s prodajo, se ta zdravilna snov imenuje zdravilo-sirota (orphan drug), bolezen je bolezen-sirota, nezdravljeni bolnik pa zdravstvena sirota.

V takem primeru mora vlada pokriti stroške razvoja (česar običajno ne stori) ali pa mora poskrbeti za materialne spodbude farmacevtski industriji, kot so oprostitve davka, izključne tržne pravice. Če gre za revne dežele, svetovne organizacije tam izvajajo mednarodne programe pomoči.

SKLEP

Za celostno vrednotenje učinkov zdravila je neobhodno potrebno, da je zdravilo v redni uporabi (v 4. fazi kliničnega preizkušanja) v več državah več let (vsaj deset), da spremljajo in beležijo vse njegove učinke, da ga je uporabilo vsaj 100 000 bolnikov, za vrednotenje nekaterih redkih stranskih učinkov pa milijon bolnikov. Zdravniki vsega sveta za vsa zdravila javljajo svoja opažanja o stranskih učinkih le-teh, ta pa se zbirajo v informacijskih centrih posameznih držav in kontinentov ter v Svetovni zdravstveni organizaciji.

Menijo, da je vsako zdravljenje poskus (4) in neizogibno tveganje (1). Vendar izbira, ki jo ima zdravnik, ni v tem, ali bo poskus (in s tem tveganje) pri bolniku sploh opravil, ampak v tem, ali ga bo opravil načrtovano ali na slepo srečo, ali bo uporabil svoje znanje tako, da bo koristil svojemu bolniku, sebi in drugim zdravnikom in bolnikom, ali pa bo sledil »kliničnemu vtisu«. To zadnje je etično sporno (1).

Literatura

1. Laurence DR, Benett PN. Clinical Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992: 17-67.
2. Bettelheim FA, March J eds. Introduction to general, organic & biochemistry. Fort Worth: Harcourt Brace Jovanovich, 1991: 502.
3. Vrhovac B i suradnici: Kliničko ispitivanje lijekova. Zagreb: Školska knjiga, 1984: 9-59.
4. Fülgraff G, Palm D eds. Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Stuttgart: Gustav Fischer, 1995: 1-20.
5. Lasagna L. Will all new drugs become orphans? Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 285.