Průvodce světem léků, který objasňuje,
co skutečně užíváme pro své zdraví

STANISLAV RÁDL

LÉČIVA

MÝTY a SKUTEČNOST

LÉKY POD LUPOU

CO OPRAVDU POLYKÁME

GRADA®

STANISLAV RÁDL

LÉČIVA

MÝTY a SKUTEČNOST

Grada Publishing

Stanislav Rádl

LÉČIVA – MÝTY A SKUTEČNOST

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
www.grada.cz, obchod@grada.cz
tel.: +420 234 264 401
jako svou 10 315. publikaci

Odborná redaktorka RNDr. Eva Juláková, CSc.
Odpovědná redaktorka Věra Slavíková
Jazyková korektura Pavlína Zelníčková
Ikony www.flaticon.com
Sazba Jaroslav Kolman
Počet stran 160
První vydání, Praha 2025
Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2025
Cover Design © Jaroslav Kolman
Cover Photo © Depositphotos/BrianAJackson, 3dfoto (přední obálka), baibaz (zadní obálka)

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno. Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány. Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků.

ISBN 978-80-271-8296-1 (ePub)
ISBN 978-80-271-8295-4 (pdf)
ISBN 978-80-271-5795-2 (print)

Obsah

Předmluva 7

ÚVOD DO PROBLEMATIKY LÉČIV 9

LÉČIVA PODLE PŮVODU 11

Léčiva syntetická, polosyntetická a přírodního původu 11
Fytofarmaka 11
Potravní doplňky 13

LEGISLATIVNÍ ASPEKTY 14

Regulační orgány 14
Kontrola bezpečnosti a účinnosti léčiv 15
Reklama v oblasti léčiv 18
Léky volně prodejné a léky na předpis 19
Lékopis neboli farmakopéa 20
Patentová ochrana 22

ŽIVOTNÍ CYKLUS LÉČIV 24

Objev a vývoj nového léčiva 24
Tolerance 27
Interakce mezi léčivy 28

VÝZKUM A VÝVOJ LÉČIV 31

Úvod 31
Vyhledávací výzkum 32
Preklinické hodnocení 36
Proléčiva 37
Klinické hodnocení 39

***OFF-LABEL* UŽITÍ, *REPURPOSING* A SOSA PŘÍSTUP** 46

Terapeuticky využitelné vedlejší účinky 46
Off-label použití 46
Repurposing neboli repositioning 47
SOSA přístup 53

BIOLÉČIVA 57

Co jsou bioléčiva? 57
Monoklonální protilátky jako bioléčiva 58

GENERICKÁ A BIOSIMILÁRNÍ LÉČIVA 60

Generická léčiva 60
Bioekvivalenční studie 62

LÉKOVÉ FORMY 66
Úvod do tématu 66
Pevné lékové formy 66
Polotuhé a tekuté lékové formy 70
Speciální lékové formy 71
DALŠÍ MÝTY O LÉČIVECH 72
Léčiva HIV/AIDS 72
Onemocnění covid-19 76
Antibiotika 78
Mikrobiom 80
Orální antikoncepce 81
POTRAVNÍ A VITAMINOVÉ DOPLŇKY 86
Potravní doplňky – doplňky stravy 86
Vitaminy 90
Zázračná léčiva 92
Možné interakce s léčivy 94
LÉČIVA, DROGY A DOPING 98
Drogy a zneužívaná léčiva 98
Sportovní doping 106
HOMEOPATIE 111
Úvod do tématu 111
OČKOVÁNÍ 115
Úvod do tématu 115
FÁGOVÁ TERAPIE 122
Úvod do tématu 122
VYBRANÉ TERAPEUTICKÉ SKUPINY 127
Úvod 127
Antihypertenziva 127
Hypolipidemika 137
Antidiabetika 141
Farmakologická léčba obezity 146
Závěr 152
Seznam zkratek 154
Rejstřík léčiv 157

Předmluva

Po vydání mých dvou knih *Příběhů*[1,2] jsem byl vyzván, jestli bych nemohl napsat knihu o léčivech pro širší okruh čtenářů bez lékařského nebo farmaceutického vzdělání. Jako inspiraci jsem dostal doporučenu publikaci *Já, droga*.[3] Moc se mi do toho nechtělo, měl jsem za sebou sepsání dvou knih během necelých dvou let, a navíc jsem se na něco takového necítil být nejvhodnějším kandidátem. Pak jsem si ale vzpomněl na několik let starý text, který vyšel v časopise *Vesmír* pod názvem „Jedy a mýty".[4] Článek se týkal hlavně problematiky potravin a potravních doplňků a byl napsán formou rozhovoru s prof. Janou Hajšlovou. Inspirován tímto textem jsem se již tehdy zamýšlel nad tím, napsat něco podobného o léčivech. Pro každého člověka je důležitý jeho zdravotní stav a v rámci péče o zdraví se během svého života setkává i s užíváním léčiv. A bohužel podobně jako u potravin i zde panuje řada mýtů. Protože se mi uvedený článek velmi líbil tím, jak formou otázka – odpověď stručně objasnil řadu aspektů, rozhodl jsem se pokusit se o totéž i v oblasti léčiv. A výsledek právě držíte v rukou.

Celý soubor jsem rozdělil na několik částí. Úvodní kapitoly (Úvod do problematiky léčiv, Léčiva podle původu, Legislativní aspekty, Životní cyklus léčiv, Výzkum a vývoj léčiv, *Off-label* užití, *repurposing* a SOSA přístup, Bioléčiva, Generická a biosimilární léčiva a Lékové formy) se věnují různým stránkám vývoje nových léčiv, objevují se v nich ale i mýty s probíranými aspekty související. V následující kapitole Další mýty o léčivech pak zmiňuji několik dalších oblastí, kde se často vyskytují ne zcela pravdivé informace. Protože vše souvisí se vším, nemohl jsem se vyhnout ani dalším prostředkům zaměřeným na ovlivnění lidského zdraví. Ty jsou shrnuty v kapitolách Potravní a vitaminové doplňky, Léčiva, drogy a doping, Homeopatie, Očkování a Fágová terapie. A před Závěr jsem ještě vložil kapitolu Vybrané terapeutické skupiny, která podrobněji pojednává o léčbě konkrétních onemocnění, s nimiž se řada čtenářů setká.

Vzhledem k předpokládané cílové skupině čtenářů jsem se chtěl vyhnout používání strukturních vzorců zmiňovaných léčiv. Pokud by zvídavý čtenář chtěl znát jejich struktury, popřípadě další informace, snadno si je zjistí na internetu, protože vždy uvádím jejich nechráněné názvy. Pro snadnější vyhledání je uveden i QR kód vedoucí na příslušnou stránku na Wikipedii. Vzhledem k častému používání zkratek jsem považoval za užitečné uvést na závěr jejich seznam. Z podobného důvodu kniha obsahuje také rejstřík léčiv, který pokrývá jak generické, tak chráněné názvy v knize zmíněných léčiv.

Na závěr ještě krátká poznámka k pravopisu názvů chemických sloučenin, pro který dodnes existují dva možné výklady. Od roku 1973 je sice v odborných textech doporučován pravopis tradiční (tedy zde inSulin, názvy sacharidů končící na -OSA, např. glukOSA, názvy enzymů končící na -ASA, např. transkriptASA atd.), ale pro tento text jsme přistoupili na pravopis tzv. progresivní, mimo jiné proto, že na komerčních baleních léčiv je tento pravopis běžný.

---

1 Rádl Stanislav: *Příběhy spojené s objevy nových léčiv*. VŠCHT, Praha 2023. ISBN 978-80-7592-165-9.

2 Rádl Stanislav: *Příběhy spojené s objevy nových léčiv II – volné pokračování*. VŠCHT, Praha 2025. ISBN 978-80-7592-270-0.

3 Dvořák Ondřej: *Já, droga*. Grada Publishing, Praha 2023. ISBN 978-80-271-3759-6.

4 Babůrková Eva: *Jedy a mýty*. Vesmír 2017, 96 (2), 88.

ÚVOD DO PROBLEMATIKY LÉČIV

O ČEM BUDEME MLUVIT:
definice léčiva – léčivé látky – léčivé přípravky – API – lékové formy

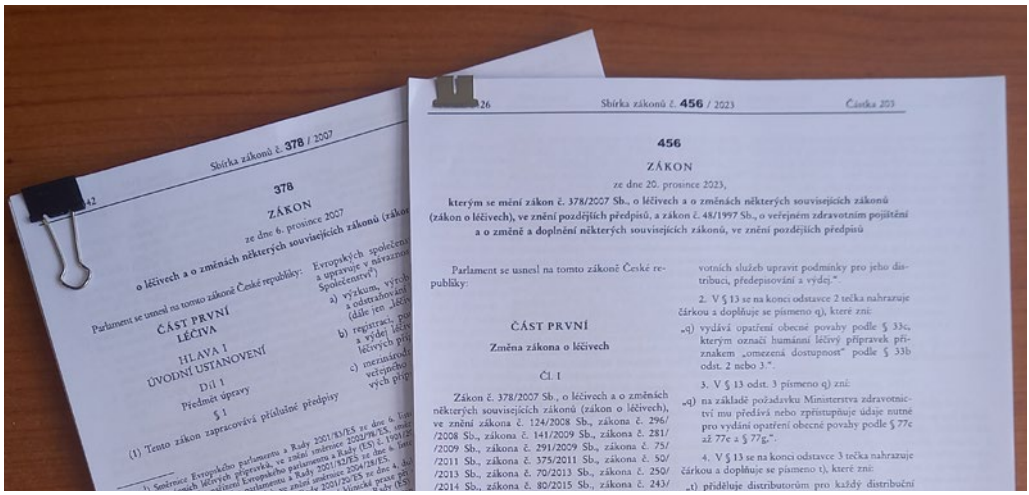
Co si vůbec máme představit pod pojmem léčivo?

Když běžný člověk slyší slova **lék** a **léčivo**, většinou je vnímá jako synonyma. V příslušné literatuře a také v českém zákonu o léčivech (č. 456/2023 Sb., který nahradil zákon č. 378/2007 Sb.) jsou pod pojmem léčiva chápány jak **léčivé látky**, tak také **léčivé přípravky**. Léčivé látky (často se označují jako účinné substance nebo zkratkou API z anglického *Active Pharmaceutical Ingredient*) jsou to, co má potenciál pacienta vyléčit. Protože od zavedení prvních léčiv nastal v této oblasti značný pokrok, většinou se účinné substance nepoužívají ve formě prášků nebo tekutin, ale po přidání pomocných látek v řadě lékových forem jako zmíněné léčivé přípravky.

Už jsme si vyjasnili, že pod pojmem léčivo se skrývají jak léčivé látky (účinné substance, API), tak léčivé přípravky. Často se ale můžeme setkat i s termínem lék. Na rozdíl od pojmu léčivo není pojem lék zákonně definován a existuje několik chápání tohoto pojmu. Většinou se tvrdí, že lék je léčivý přípravek ve vhodné lékové formě. Jiný přístup zase uvádí, že lékem se stává léčivý přípravek v okamžiku, kdy je použit k léčbě. Obecně tedy běžný člověk může tyto dva termíny považovat za synonyma a v běžné praxi se opravdu termín lék používá místo dvouslovného výrazu léčivý přípravek.

Jestli tomu dobře rozumím, tak se k těm léčivým látkám něco přidá, příslušně se to zpracuje a máme léčivý přípravek.

V podstatě to tak je a záleží na přidaných látkách, způsobu zpracování nebo konečné formulaci, jestli je daný přípravek tableta, tobolka, injekční roztok nebo čípek. To vše


Sbírka zákonů č. 378 / 2007

378

ZÁKON

ze dne 6. prosince 2007

o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon

Parlament se usnesl na tomto zákoně České republiky:

ČÁST PRVNÍ

LÉČIVA

HLAVA I

ÚVODNÍ USTANOVENÍ

Díl 1

Předmět úpravy

§ 1

(1) Tento zákon zapracovává příslušné předpisy

Sbírka zákonů č. 456 / 2023 Částka 203

456

ZÁKON

ze dne 20. prosince 2023,

kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, a zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů

Parlament se usnesl na tomto zákoně České republiky:

ČÁST PRVNÍ

Změna zákona o léčivech

Čl. I

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění zákona č. 124/2008 Sb., zákona č. 296/2008 Sb., zákona č. 141/2009 Sb., zákona č. 281/2009 Sb., zákona č. 291/2009 Sb., zákona č. 75/2011 Sb., zákona č. 375/2011 Sb., zákona č. 50/2013 Sb., zákona č. 70/2013 Sb., zákona č. 250/2014 Sb., zákona č. 80/2015 Sb., zákona č. 243/

votních služeb upravit podmínky pro jeho distribuci, předepisování a výdej.".

2. V § 13 se na konci odstavce 2 tečka nahrazuje čárkou a doplňuje se písmeno q), které zní:

„q) vydává opatření obecné povahy podle § 33c, kterým označí humánní léčivý přípravek příznakem „omezená dostupnost" podle § 33b odst. 2 nebo 3.".

3. V § 13 odst. 3 písmeno q) zní:

„q) na základě požadavku Ministerstva zdravotnictví mu předává nebo zpřístupňuje údaje nutné pro vydání opatření obecné povahy podle § 77c až 77e a § 77g.".

4. V § 13 se na konci odstavce 3 tečka nahrazuje čárkou a doplňuje se písmeno t), které zní:

„t) přiděluje distributorům pro každý distribuční

Současné znění zákona o léčivech 456/2023 Sb. (vpravo) nahrazující zákon 378/2007 Sb. (vlevo)

a mnoho dalších forem se skrývá pod pojmem léčivý přípravek.

Jako léčivou látku, tedy tu aktivní substanci, si můžete představit nějaký prášek, třeba známou **acetylsalicylovou kyselinu** (Aspirin, Acylpyrin). Ta je typickou účinnou substancí získávanou chemickou syntézou. Řada účinných látek se hlavně v minulosti získávala z přírodních zdrojů. Další možností je, že je aktivní substance získávána chemickou syntézou, kde je jako výchozí surovina použita látka pocházející z přírodních zdrojů – pak hovoříme o semisyntetických nebo také polosyntetických léčivech. Řada příkladů takových léčiv bude v následujících kapitolách zmíněna.

acetylsalicylová kyselina

MÝTUS – o salicylové kyselině

Salicylová kyselina se původně získávala extrakcí z vrbové kůry, ve které je obsažena. Občas se můžeme dokonce setkat s tvrzením, že je ve vrbové kůře obsažena acetylsalicylová kyselina. Z vrbové kůry se přitom ani jedna z těchto látek přímo její extrakcí nikdy nezískávala a ani získávat nemohla. To je jeden z mýtů, který vychází z toho, že se ve vrbové kůře nachází glykosid salicin. Ten sloužil jako surovina k výrobě salicylalkoholu, jehož oxidací se původně získávala salicylová kyselina. Tento pracný postup byl nahrazen výrobou spočívající v zahřívání fenoxidu sodného s oxidem uhličitým pod vysokým tlakem (Kolbeho syntéza). Na základě této syntézy byla v roce 1874 v Drážďanech otevřena první továrna na průmyslovou výrobu salicylové kyseliny. Díky tomu se tato látka stala široce dostupnou a byla postupně zavedena jako léčivo, především k léčbě revmatických potíží. Její acetylací pak chemici firmy Bayer získali acetylsalicylovou kyselinu, známý lék Aspirin.

Původní balení Aspirinu firmy Bayer

LÉČIVA PODLE PŮVODU

O ČEM BUDEME MLUVIT:
syntetická léčiva – polosyntetická léčiva – léčiva přírodního původu – fytofarmaka – tradiční přírodní léčiva – potravní doplňky

Léčiva syntetická, polosyntetická a přírodního původu

Jsou všechny léčivé látky získávány chemickou syntézou?

V současné době mezi léčivy převažují látky syntetické. Ale některé, zvláště velmi složité a synteticky obtížně připravitelné sloučeniny se získávají také z přírodních surovin. Ona je totiž příroda – a v současné době hlavně biotechnologie – umí vyrobit lépe a ekonomičtěji, než je poskytuje klasická organická chemie. Hezkým příkladem je námel, který dokáže vyprodukovat velice složité biologicky aktivní látky zvané námelové alkaloidy. Mimochodem v jejich výrobě a také výzkumu polosyntetických léčiv z nich vyráběných máme v ČR dlouholetou tradici.

Polosyntetické látky jsou tedy látky získávané z přírodních surovin?

Ano, polosyntetické nebo také semisyntetické sloučeniny jsou vyráběny chemickou syntézou z látek přírodních. Jak už jsem zmínil, některé velmi složité sloučeniny umí příroda vyprodukovat lépe než člověk pomocí organické chemie. Někdy se tak z přírodního materiálu rovnou získá látka použitelná jako léčivo. Často se ale v laboratořích podaří obměnou struktury takové přírodní látky vyvinout sloučeniny mající výhodnější vlastnosti, ať už se jedná o vyšší účinnost, nebo o látku s nižší toxicitou. A zvláště u složitých struktur bývá obvyklé, že jsou takové sloučeniny vyráběny z nějaké v přírodě se vyskytující sloučeniny.

Fytofarmaka

V současné době nemá chemie příliš dobrou pověst a část pacientů preferuje přírodní produkty.

I když léčivům v západním světě dominují syntetická léčiva, zvláště pro léčbu mírných forem řady onemocnění existují i schválené léky přírodního původu. Označují se jako **fytofarmaka** a **tradiční přírodní léčiva**.

V řadě zemí tato léčiva přírodního původu představují podstatnou část užívaných léčiv. Poněkud paradoxní je, že v zemích, jako jsou Čína a Indie, kde se vyrábí největší množství syntetických účinných látek, stále pro léčbu běžných onemocnění preferují užití tradičních přírodních léčiv. Například když jsem navštívil v Šanghaji lékárnu, minimálně osmdesát procent plochy zabíraly přírodní produkty a moderní syntetická léčiva představovala zbývajících dvacet procent.

Fytofarmaka a tradiční rostlinné přípravky patří mezi léčiva, jaký je ale mezi nimi rozdíl?

Fytofarmaka jsou jedním z typů léčivých přípravků, který ve svém složení obsahuje jako účinnou složku nejméně jednu rostlinnou

Sušené části rostlin používaných pro farmaceutické účely

látku nebo nejméně jeden rostlinný přípravek a neobsahuje žádnou synteticky získanou účinnou látku. Podobnou skupinou léčivých přípravků jsou pak tradiční rostlinné přípravky, které se od fytofarmak liší tím, že obsahují výtažky nebo součásti z několika různých rostlin. Podobně jako u ostatních léčiv musí být jak u fytofarmak, tak u tradičních léčivých přípravků při registraci na Státním ústavu pro kontrolu léčiv doloženo jejich složení a způsob jejich výroby.

Vzhledem k rozmanitosti složení fytofarmak a zvláště tradičních léčivých přípravků není u nich mnohdy známa konkrétní účinná látka zodpovědná za mechanismus účinku ani konkrétní receptor tento účinek zprostředkovávající. Často jsou založeny na tradičních znalostech a zkušenostech, ne však nutně podložených moderními vědeckými důkazy. Na druhou stranu musí být u těchto léčiv dokladována jak účinnost, tak jejich neškodnost.

Kromě uvedených léčiv přírodního původu představují důležitou součást terapie různých onemocnění také našimi předky hojně používané různé čaje, extrakty nebo nálevy. I když v naší západní kultuře se jedná spíše o doplněk léčby, v některých zemích, například v Číně, je pro většinu obyvatel u běžných onemocnění taková tradiční léčba standardem. To jsme ale trochu odbočili mimo léčivé látky.

Potravní doplňky

Již z názvu plyne, že potravní doplňky mezi léčiva nepatří, jaký je tedy jejich status?

Občas se setkáváme s inzeráty na přírodní **potravní doplňky**, které tvrdí, že jejich účinek je dán celým komplexem účinných látek a že je to výhodnější než používat čistou, byť z přírodní suroviny izolovanou sloučeninu. U široké veřejnosti dochází často k nedorozumění v tom, že neodlišuje potravní doplňky od fytofarmak a tradičních rostlinných přípravků.

Zásadním rozdílem je to, že na rozdíl od potravních doplňků fytofarmaka i tradiční rostlinné přípravky patří mezi léčivé přípravky a jako takové podléhají přísné kontrole a vztahuje se na ně již zmíněný zákon o léčivech. Ten jasně definuje, že léčivo musí mít léčebné či preventivní vlastnosti a musí ovlivňovat fyziologické funkce člověka. Pro uvedení léčiva na trh potřebuje jeho výrobce získat registraci od Státního ústavu pro kontrolu léčiv, k jejímuž udělení musí předložit rozsáhlou dokumentaci týkající se mimo jiné informací o přesném složení léčiva, o jeho výrobě, účinnosti a v neposlední řadě i informace o bezpečnosti preparátu podložené klinickými studiemi.

LEGISLATIVNÍ ASPEKTY

O ČEM BUDEME MLUVIT:
regulační orgány – kontrola léčiv – klinické studie – patentová ochrana – reklama – léky volně prodejné a na předpis – lékopisy

Regulační orgány

Dnes je oblast léčiv pravděpodobně jednou z nejvíce regulovaných činností. Bylo tomu tak vždy?

Dnes mají zásadní roli ve výzkumu, vývoji a výrobě léčiv **regulační orgány**. Je až šokující, jak jednoduše si nacházela cestu k pacientovi první syntetická léčiva. Hezkým příkladem může být již zmíněný Aspirin, tedy acetylsalicylová kyselina. Poté co byla firmou Bayer objevena, firma si ji patentovala a začala ji bez nutnosti jakéhokoli schvalování prodávat. Teprve postupem času se ukázala nutnost regulace řady činností spojených s léčivy.

Jak se k nutnosti regulace dospělo?

Oblast regulace léčiv byla zpočátku dosti roztříštěná a každý stát si ji organizoval po svém. Největším trhem s léčivy byl – a dosud také je – trh v USA, který také udával směr a ten se později obvykle ujal i jinde. A tuto pozici zastává stále regulační agentura USA, v současné době pojmenovaná Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (*Food and Drug Administration*, FDA). Proto vývoj regulace léčiv budu ilustrovat právě na ní. Jak je zřejmé z názvu, FDA se zabývá také oblastí potravin, tady se ale omezím pouze na léčiva. V Evropské unii má stejnou roli v oblasti léčiv Evropská agentura pro léčivé přípravky (*European Medicines Agency*, EMA). Navíc mají jednotlivé státy svoje vlastní regulační autority, u nás je to Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Na úplném začátku snah o regulaci léčiv byl zákon z roku 1906 (*Pure Food and Drugs Act*), týkající se především regulace obchodu s potravinami a léčivy. Hlavním cílem této legislativy bylo zabránit obchodování

SÚKL

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Loga agentur zajišťujících regulaci léčiv

s nesprávně značenými, nebo dokonce falešnými produkty z obou kategorií. Důraz se kladl na správnost údajů o obsahu; zákon neřešil ani bezpečnost, ani účinnost léčiv.

Bezpečnost a účinnost léčiv nebylo nutné řešit?

Oba tyto aspekty byly již v té době považovány za problematické a nová zákonná úprava byla v americkém kongresu diskutována několik let. K přijetí potřebné změny zákonů přispěla až otrava takzvaným Elixir Sulfanilamidem. **Sulfanilamid** je nejjednodušší sulfonamid, který byl v té době ve formě tablet užíván hlavně k léčbě streptokokových infekcí. Pro léčbu dětských pacientů ale lékaři požadovali lék v kapalné formě. Nízkou rozpustnost sulfanilamidu vyřešila jedna americká firma tím, že použila jako rozpouštědlo diethylenglykol, který je sice výborným rozpouštědlem, je ale značně toxický. Vzniklý elixír byl pak dochucen pro překrytí hořké chuti malinovou příchutí a stal se oblíbeným dětským lékem. Následkem toho došlo k více než stovce úmrtí, hlavně mezi dětmi.

sulfanilamid

Kontrola bezpečnosti a účinnosti léčiv

Výsledkem tedy bylo založení FDA a přísná kontrola léčiv?

Reakcí na tento případ byl v roce 1938 schválený komplexní zákon *The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FD&C), který vyžadoval na svou dobu nebývale přísný systém regulace zavádění nových léčiv z hlediska jejich bezpečnosti. Kupodivu se nezabýval otázkou účinnosti takto schvalovaných léčiv a ani bezpečnost nebyla řešena z hlediska výroby – po schválení neexistoval systém její kontroly. Opět muselo dojít k neštěstí, aby se začal řešit i tento aspekt. Tím neštěstím byl případ, kdy tablety antibakteriálního sulfonamidu **sulfathiazolu** byly v závodě jedné firmy v New Yorku znečištěny **fenobarbitalem**. Důsledkem otravy bylo téměř 300 mrtvých a doživotně poškozených pacientů, opět hlavně dětí. V některých případech tablety neobsahovaly téměř žádný sulfonamid a téměř 230 mg fenobarbitalu, jednalo se tedy spíše o záměnu než o typické znečištění. Důsledná kontrola FDA v závodě objevila řadu pochybení ve výrobě, ale také se ukázala neschopnost firmy zamezit prodeji již distribuované šarže znečištěných tablet. Následkem byly na svou dobu drastické změny v kontrole výroby, které vyústily v zavedení systému správné výrobní praxe (SVP) (*Good Manufactuting Practice,* GMP).

sulfathiazol

fenobarbital

A jak to bylo s průkazem účinnosti léčiv?

I přes značnou pozornost věnovanou v USA kontrole různých aspektů farmacie a farmaceutického průmyslu se až do roku 1961 žádný zákon nezabýval průkazem účinnosti nově zaváděných léčiv. Jediným částečně účinným opatřením v tomto směru byla zásada přijatá Americkou lékařskou asociací (*American Medical Association*, AMA), že v jejích časopisech inzerující firmy musejí údaje o účinnosti léčiv doložit příslušnými studiemi.

Původní balení Conterganu

To jsme ale přeskočili zřejmě pro regulaci léčiv nejzásadnější událost nazývanou **conterganová tragédie**. V roce 1957 uvedla německá firma Grünenthal lék Contergan s novou účinnou látkou **thalidomidem** jako léčivo s uklidňujícím účinkem doporučené mimo jiné i proti ranním nevolnostem v těhotenství a prodávané bez lékařského předpisu. Jak se později zjistilo, Contergan způsoboval významné vývojové vady novorozenců a po prokázání teratogenních účinků byl celosvětově zakázán. Bohužel mezitím došlo k narození 17 tisíc těžce poškozených dětí.

thalidomid

Jaké z toho byly vyvozeny důsledky?

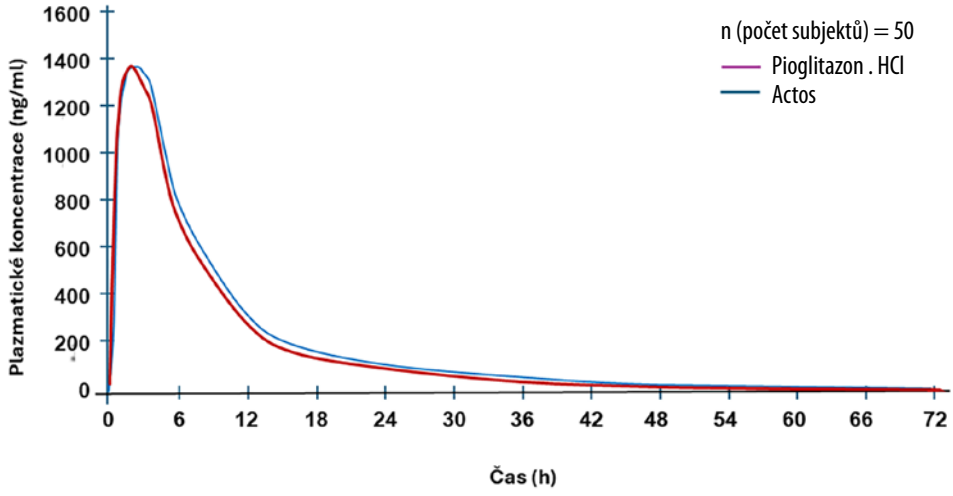
Kromě dlouhotrvajících soudních sporů to vedlo celosvětově ke zpřísnění legislativy. V roce 1962 byl v USA schválen dodatek k již zmíněnému zákonu FD&C, který poprvé požadoval po firmách v žádosti o schválení léčiva prokázat mnohem důkladněji nejen bezpečnost, ale také účinnost daného léčiva. Firmy měly povinnost před zahájením studií na lidských pacientech prokázat na preklinických výsledcích bezpečnost léčiva – teprve poté mohlo být považováno za vhodné ke klinickým studiím a bylo označeno jako léčivý přípravek pro výzkumné účely (*Investigational New Drug*, IND). Podobně teprve po prokázání účinnosti mohla firma podat žádost o schválení nového léčiva (*New Drug Application*, NDA). Účinnost musela být poprvé prokazována kontrolovanými **klinickými studiemi**, na které byly předepsány poměrně striktní požadavky. Nově musela mít taková studie předem schválený protokol a pacienti museli podepsat **informovaný souhlas**. V tomto dodatku byly také definovány jednotlivé fáze klinických studií, z nichž se postupně vyvinul systém známý nyní jako **fáze I, II, III**, a později přibyla ještě **fáze IV** jako označení pro postmarketingové sledování po schválení léčiva.

Jak to v té době bylo s patentovou ochranou léčiv?

Z podstaty patentové ochrany plyne, že po jejím uplynutí může dané léčivo volně vyrábět jiná firma. K tomu ale původně musela každá firma podstoupit schvalovací řízení, které vyžadovalo i klinické hodnocení. S rostoucími požadavky na klinické hodnocení se stával tento fakt významným faktorem omezujícím zavádění léčiv s prošlou patentovou ochranou. Ve snaze zjednodušit tento postup byl v USA v roce 1962 přijat zákon označovaný jako DESI (*Drug Efficacy Study Implementation*). Na jeho základě byla testována účinnost více než tří tisíc používaných léčiv. U těch s prokázaným účinkem pak nebylo nutné dělat klinické hodnocení. Tento zákon vlastně vedl ke zrodu průmyslu generických léčiv, vztahoval se ale jen na ta zavedená před rokem 1962. V případě nových léčiv nedošlo k žádné změně.

Vedly zpřísňující se požadavky k prodlužování a prodražování vývoje nových léčiv?

Přesně tak, navíc se prodlužováním doby vývoje léčiv také zkrátila doba, kdy měla firma patentovou exkluzivitu. Následkem toho se na konci 70. let minulého století povážlivě snížil počet nově zaváděných originálních léčiv. Vytvoření rovnováhy mělo být dosaženo v USA zákonem přijatým v roce 1984, který je označován jako *Drug Price Competition and Patent Restoration Act* (Zákon o hospodářské soutěži v oblasti cen léčiv a obnova patentových termínů), známý spíše podle jmen jeho předkladatelů pod názvem *Hatch–Waxman Act*. Zákon vycházel vstříc originálním výrobcům tím, že sjednotil dobu patentové ochrany pro nově zaváděné látky na 20 let. Pro generické výrobce pak bylo podstatné, že na látky zavedené po roce 1962 se vztahovala takzvaná zkrácená procedura ANDA (*Abbreviated New Drug Application*). Ta umožňovala vyhnout se nákladným klinickým studiím a provést na lidech pouze takzvanou **bioekvivalenční studii**, prokazující u generického léčiva shodnost časové závislosti jeho dostupnosti v cílových tkáních s léčivem originálním. V tomto zákoně byl také poprvé použit dnes již široce rozšířený termín generické léčivo. Účelnost tohoto zákona prokázal fakt, že během jednoho roku bylo na FDA podáno více než tisíc žádostí o schválení.



Typický výsledek úspěšné bioekvivalenční studie – časový průběh středních plazmatických koncentrací generického pioglitazonu a originálního Actosu

Jaká je situace v Evropě?

I přes drobné rozdíly se FDA i EMA zaměřují na stejný cíl: **hodnocení kvality, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků**. Pokud mohu plnění tohoto cíle hodnotit, domnívám se, že jsou výsledky obou agentur srovnatelné. Pouze výjimečně se stává, že jedna z agentur neschválí lék, kterému ta druhá schválení poskytla. V takových případech nebývají důvodem obavy z bezpečnosti přípravku, ale spíše hledisko přidané hodnoty schvalované léčby. Co se týká rychlosti schvalování, je na tom statisticky lépe FDA, které schválení nového léku trvá poněkud kratší dobu. Částečně je to dáno také tím, že FDA má v oblasti léčiv konečné slovo, kdežto EMA má právo pouze rozhodnutí navrhnout, ale konečné slovo má Evropská komise, což řízení prodlužuje průměrně o dva měsíce.

Reklama v oblasti léčiv

Jak je to s reklamou na léky z hlediska čistě legislativního?

Už jsme se několikrát zmínili o reklamě na léky a na potravní a vitaminové doplňky. Možnosti reklamy jsou v různých zemích různé, nás ale zajímá situace v EU a konkrétně u nás. Poněkud zjednodušeně lze říci, že reklama zaměřená na širokou veřejnost je povolena pouze u léků volně prodejných, tedy těch, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis. U léků vázaných na lékařský předpis může být reklama zaměřena pouze na odborníky, tedy na lékaře a farmaceuty.

To tedy během televizní reklamy na léky mají neodborníci zavřít oči a zacpat si uši?

Je mi jasné, že vtipkujete, ale je to tak, že reklama léků na předpis nemůže být v běžných sdělovacích prostředcích a je omezena na odborné konference nebo příslušné odborné časopisy. Částečně se to obchází tím, že se s některými takovými informacemi můžeme setkat na internetu, většinou je ale třeba odklepnout políčko, že jsme odborníkem ve zdravotnictví. A protože zodpovědnost za dodržování zákona regulujícího reklamu léků má jak zadavatel reklamy, tak provozovatel příslušného média, obvykle se v těchto případech nejedná o zjevnou reklamu. Reklamy ve veřejných sdělovacích prostředcích se tedy smějí týkat výlučně volně prodejných léčiv a musejí splňovat řadu podmínek. Jednou z nich je to, že reklama musí obsahovat informace nezbytné pro jeho správné použití a musí spotřebitele vyzvat k pročtení příbalové informace. Také si všimněte, že žádná taková reklama přímo netvrdí, že jsou účinky promovaného léku zaručené a bez nežádoucích účinků.

Mohou ale být zveřejněny rozhovory s vědci nebo lékaři, kteří nějakou léčbu doporučují?

Všimněte si, že tito odborníci nikdy nemluví o konkrétních lécích. Je to dáno tím, že by to bylo porušení příslušného zákona a následovaly by téměř jistě sankce.

A co příspěvek profesora, který během pandemie covidu-19 doporučoval užívat ivermectin – ten je přece na předpis?

Pro humánní použití je **ivermectin** (Mectizan) na předpis, dokonce nebyl u nás ani

ivermectin

registrován, což je další podmínka nutná k povolené reklamě. Tento jinak sympatický lékař kromě Ivermectinu doporučoval i **isoprinosin**, který je také pouze na předpis. Ale snad věhlas oné osoby a mimořádné okolnosti té doby… Často se však v médiích objevují dojemné příběhy, jak někomu lékaři dlouhou dobu nemohli pomoci a po užití nějakého léku či doplňku stravy se dostavilo zázračné vyléčení. V případě potravních

isoprinosin

doplňků je téměř vše dovoleno, je to jakýsi zápas v kleci. V případě registrovaných léků je to problematické a minimálně z etického hlediska pochybné.

Léky volně prodejné a léky na předpis

Proč jsou některé léky volně prodejné a jiné jsou jen na recept, který dokonce někdy mohou vystavit jen specialisté?

Na tuto zdánlivě jednoduchou otázku neexistuje jednoznačná a jednoduchá odpověď. V zásadě je nutné léky hodnotit podle obsažených látek, způsobu užití, jejich indikace a řady dalších kritérií. Výsledkem takového vyhodnocení je pak určení způsobu výdeje. Velká většina léků je buď volně prodejná, nebo vázána na lékařský předpis (recept). Ani prostřednictvím internetu se v žádném případě nemohou u nás legálně nabízet ani léky vázané na předpis, ani léky vydávané v režimu bez lékařského předpisu s omezením – to je nezákonné. Nejčastěji takové nabídky pocházejí ze zahraničí a vzhledem k nelegální podstatě takové činnosti se může jednat i o padělky, které jsou v lepším případě neúčinné, v horším dokonce zdraví nebezpečné.

Na jakém základě jsou vybírány léky na lékařský předpis?

V podstatě téměř všechny nově schválené léky patří do této skupiny, protože i když je v době schvalování léčiva z klinických studií řada aspektů známá, nikdy nelze při těchto studiích odhalit vše. Některé léky se po delší době praktického používání mohou přeřadit mezi volně prodejné. To se ale netýká léků obsahujících látky, jejichž účinnost nebo nežádoucí účinky vyžadují další sledování nebo které by bez lékařského dohledu mohly pro pacienty představovat nebezpečí. Na předpis jsou u nás také veškeré léky určené k injekčnímu podání. Do kategorie léků na předpis spadají dále ty, které mohou být nějakým způsobem zneužívány (např. k přípravě zneužívaných drog). U léků, které mohou předepsat pouze specialisté, může být motivace k takovému zařazení různá. Do této skupiny patří léky, jejichž použití může vyvolat velmi závažné nežádoucí účinky – lékařský předpis by měl být vystaven podle požadavků odborného lékaře a měl by být zajištěn zvláštní dohled během léčby.

A jak jsou vybírány léky, které lze koupit bez lékařského předpisu?

Volba závisí jednak na hlediscích odborných, ale také na hlediscích ekonomických. V každém případě by se mělo jednat o léky s nízkým rizikem nežádoucích účinků, u nichž nehrozí jakéhokoli zneužívání. Dost často jsou mezi volně prodejná léčiva zařazována léčiva původně vydávaná pouze na předpis, u nichž se dlouhodobým používáním prokázala jejich bezpečnost. U nás mohou hrát roli i ekonomické aspekty, protože volně prodejná léčiva si musí pacient hradit sám. Dalším hlediskem, které musí být při zařazení

mezi volně prodejná léčiva zohledněno, je typ onemocnění, k jejichž léčbě je lék určen. Měla by to být taková onemocnění, která si pacient dokáže sám určit (např. nachlazení, průjem apod.) a u kterých nehrozí při nesprávném užití ohrožení zdraví. Některý pacient ale pochybuje, že mu lékař předepíše opravdu vždy to pro něj nejlepší. Tady dost záleží na pacientovi, který buď lékaři věří, nebo k němu nemá důvěru. Do značné míry je to dáno i chováním lékaře, i když některým pacientům se zavděčit nelze. A samozřejmě postup lékaře je do určité míry poplatný oficiální politice ministerstva zdravotnictví pro předepisování léků, která je vždy do určité míry ekonomicky motivovaná.

Byly pravdivé medializované případy, kdy farmaceutické firmy platily buď přímo, nebo nepřímo lékařům značné částky?

To se snad zlepšilo, všechny farmaceutické firmy mají velice přísné kodexy, takže už se nestává tak často, aby pod pláštíkem provádění nějakých studií byli lékaři placeni vlastně za předepisování jejich léčiv. Podobné je to i s těmi proslulými účastmi na konferencích, které byly ve skutečnosti rodinnými dovolenými. Každá farmaceutická firma má obchodní pozice medicínských reprezentantů a tito lidé jsou zejména pro propagaci léků na předpis klíčoví. Oficiálně jsou zodpovědní jednak za vyhledávání nových klientů (lékařů a lékárníků), ale také za péči o ně. Medicínský reprezentant by měl své klienty informovat o produktech firmy a seznamovat je s novinkami na trhu. To se děje hlavně osobními návštěvami u lékařů, ale také pořádáním odborných seminářů a konferencí. Může se ale stát, že do čekárny plné pacientů přijde elegantně oblečený pán s kufříkem a zavře se s panem doktorem v ordinaci – to je ta návštěva medicínského reprezentanta. Vy jen musíte doufat, že taková návštěva přispěje ke zvýšení úrovně vaší léčby a že se váš lékař nenechá zmanipulovat, nebo dokonce uplatit pro předepisování léčiv, která nejsou pro pacienty tím nejlepším.

Lékopis neboli farmakopéa

Co je to lékopis a k čemu slouží?

Lékopis nebo také **farmakopéa** (*pharmacopoeia*) je obvykle rozsáhlé dílo normativního charakteru, které vydávají jednotlivé státy jako základní referenční dílo pro jednotlivce a organizace zabývající se oblastí farmacie. Známý je americký (*US Pharmacopoeia*, USP) nebo britský lékopis (*British Pharmacopoeia*, BP), existuje ale také evropský lékopis (*European Pharmacopoeia*, Ph. Eur.), platný v EU. Tyto lékopisy jsou obvykle každoročně aktualizovány, většinou formou dodatků. Český lékopis navazuje na tradici Československého lékopisu (ČSL) a je sepisován Lékopisnou komisí Ministerstva zdravotnictví. Poslední čtyřdílné vydání je z roku 2023 (ČL 2023). I když se jedná o český lékopis, obsahuje v současné době více lékopisných článků (monografií) převzatých z evropského lékopisu. V národní části pak jsou převážně články týkající se specifických záležitostí. Kromě obecné části je zásadní částí lékopisu také speciální oddíl, který obsahuje monografie účinných látek, pomocných látek a léčivých přípravků. Monografie vždy obsahuje údaje o struktuře, chemickém a generickém názvu i vlastnostech látky, ale také o obvyklých nečistotách (*related substances*). Nedílnou součástí jsou také postupy a metody předepsané pro analytické hodnocení látky.

Jak vznikly první lékopisy a jak vypadaly?

I když některé texty shrnující znalosti o medicíně a léčivých látkách jsou mnohem starší, za předchůdce dnešních lékopisů jsou obvykle považovány lékopisy vydávané v jednotlivých významných evropských městech, například Basileji, Norimberku, Florencii, Barceloně, Londýně nebo Edinburghu. Jejich hlavním cílem bylo shromáždit hlavní léčivé směsi používané v té době jednotlivými léčiteli a lékárníky a také sjednotit názvy jejich složek.

K velkému rozmachu národních lékopisů došlo v 19. století. Zřejmě prvním byl americký lékopis USP, vydaný už v roce 1820. Jedním z prvních národních lékopisů byl také slavný britský lékopis (*British Pharmacopoeia*), jehož historie sahá do roku 1864. Šlo vlastně o dílo, které sloučilo a harmonizovalo tři hlavní městské lékopisy v Británii, tedy Londýnský, Edinburský a Dublinský.

Vyřešila se vznikem národních lékopisů nejednotnost obsahů a forem jednotlivých lékopisů?

Bohužel ne úplně. V současné době je na celém světě evidováno více než 50 národních lékopisů různých rozsahů a zaměření. Snaha o sjednocení vedla ke vzniku jednak nadnárodních lékopisů typu evropského lékopisu, ale také ke vzniku mezinárodního lékopisu

Lékopis města Edinburghu z roku 1699

vydávaného Světovou zdravotnickou organizací WHO (*International Pharmacopoeia,* Ph. Int.). Přesto nedochází k významnějšímu snížení počtu národních lékopisů, i když je jejich existence dle mého do určité míry přežitkem. Nejsem odborník na lékopisy, ale podle mého názoru je mezinárodní lékopis významný mimo jiné tím, že obsahuje seznam základních léčiv (*essential medicines*) doporučovaných WHO pro léčbu celosvětově nejvýznamnějších onemocnění, včetně léčiv doporučovaných pro děti.

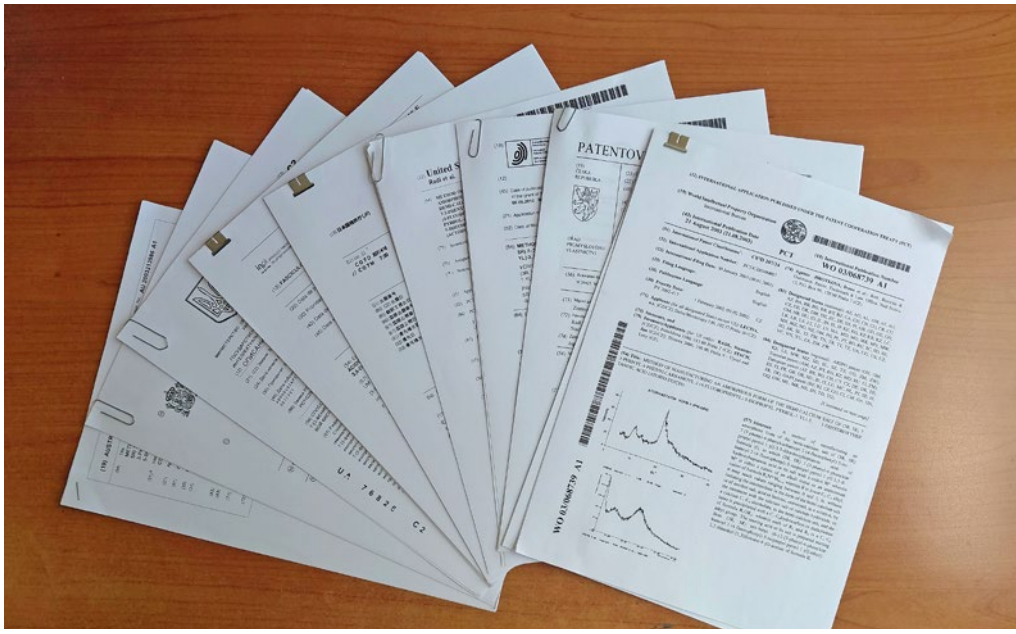
Patentová ochrana

Co si máme představit pod pojmem patentová ochrana?

Patentová ochrana spočívá v udělení patentu, který poskytuje majiteli patentu výlučné právo využívat vynález, popřípadě poskytnout právo na jeho využití jiným subjektům. Patentová ochrana podporuje inovace a výzkum, protože umožňuje uživatelům patentu získat návratnost investic do vývoje nových technologií. Aby byla patentová ochrana efektivní, musí být patent platný ve všech regionech zásadních pro jeho možné využití. Celá procedura schvalování je poměrně dlouhá a ve většině zemí i nákladná. I po schválení patentu musí jeho majitel každý rok platit udržovací poplatky, takže celkové náklady na zachování patentové ochrany po maximální možnou dobu se mohou vyšplhat na desítky milionů korun.

Jen pro ilustraci uvádím na následujícím obrázku patentové přihlášky a udělené patenty na náš vynález týkající se nového způsobu získání amorfní vápenaté soli

atorvastatin



Vybrané patenty firmy Zentiva chránící výrobu amorfní vápenaté soli atorvastatinu

hypolipidemika **atorvastatinu**, který podle tohoto vynálezu vyráběla a pod názvem Torvacard zavedla firma Zentiva. Kromě tohoto patentu firma Zentiva měla ještě několik dalších patentů týkajících se konkrétních aspektů tohoto léčiva. Zdůrazňuji, že se tyto patenty týkají generického preparátu, patentová ochrana originálních léčiv je mnohem širší a mnohdy počet podaných patentových přihlášek dosahuje vyšších desítek.

MÝTY – o patentech

Autor si patentem může chránit nějakou obecnou myšlenku nebo koncept. O patentové ochraně existuje řada mýtů, tento je jeden z těch zásadních. Opak je pravdou – patent chrání pouze konkrétní vynález a pro získání patentu musí autor prokázat, že je vynález nový, má inventivní charakter a je průmyslově využitelný.

Patent chrání vynález celosvětově po neomezenou dobu. Toto tvrzení je dalším mýtem. Ve skutečnosti je patent udělován státem a poskytuje patentovou ochranu pouze v jurisdikci daného státu po určitou dobu, obvykle 20 let od podání žádosti. Pro mezinárodní ochranu je nutné žádat o patenty v jednotlivých zemích.

Pokud je patent přijat, automaticky autorům zajistí bohatství. Toto je mylně rozšířená představa, která neodpovídá realitě. Nejčastěji jsou vynálezy vytvářeny v rámci nějakého pracovněprávního vztahu a na případných výnosech se obvykle podílí jak zaměstnavatel, tak autoři vynálezu. Vzhledem k nákladnosti patentování jsou většinou patentové přihlášky podávány ve spolupráci autorů s jejich zaměstnavateli. Aby mohl být jakýkoli patent pro autory výnosný, musí se najít firma, která ho komerčně využije – může to být buď zaměstnavatel autorů vynálezu, nebo jiná firma, která si právo na využití patentu licencuje. Výše odměny pro autory pak závisí na znění smlouvy o využití konkrétního patentu a samozřejmě na komerční úspěšnosti předmětu patentu.

ŽIVOTNÍ CYKLUS LÉČIV

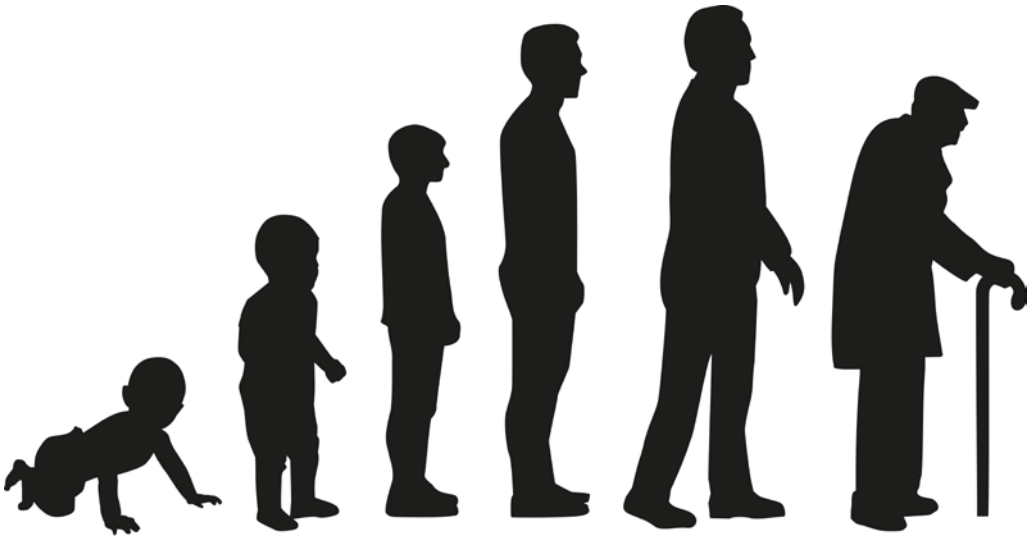
O ČEM BUDEME MLUVIT:
originální léčiva – postmarketingové sledování – generická léčiva – tolerance – interakce mezi léčivy

Objev a vývoj nového léčiva

Má název této kapitoly naznačovat, že je inspirován průběhem života jedince? Je to tak – stejně, jako je třeba k vytvoření nového života podnět v podobě oplození, je i u objevu nového léčiva nutný určitý podnět. Poté tedy nějakým způsobem dojde k objevu nějaké sloučeniny s požadovaným typem účinku. Obvykle ale účinnost takovéto sloučeniny není dostatečná a je nutné její strukturu obměnit. Pokud se to podaří, nezřídka se objeví vedlejší účinky, často nežádoucí, a musí se opět provádět obměna struktury. Často to nevede k cíli a takový výzkum je buď pro nedostatečnou účinnost, nebo pro nežádoucí účinky zastaven.

Samozřejmě pokud se hovoří o životním cyklu léčiva, myslí se tím to, že léčivo musí být nějak objeveno, musí projít preklinickým vývojem, potom klinickým hodnocením a pak, pokud se vše podaří, je léčivo schváleno. A jestliže je z nějakých důvodů vývoj léčiva zastaven, je to vlastně smrt léku ještě v prenatálním stadiu, tedy před porodem…

Po schválení léčiva následuje vstup na trh a s ním spojené činnosti, jako je marketingová kampaň. Záhy je obvykle zřejmé, zda si léčivo najde své místo v terapii a bude skutečně úspěšné. Některá léčiva se stanou takzvanými **blockbustery**, to jsou ta, jichž se za rok prodá za více než miliardu amerických dolarů.



Znázornění životního cyklu člověka

Jak často jsou léčiva tak komerčně úspěšná?

Takové prodeje nejsou samozřejmě běžné ani u léčiv, ale s postupným oslabováním dolaru takových případů přibývá. Přesto jde stále spíše o výjimku. Většina nových léčiv zůstává v kategorii těch užitečných, které si svými prodeji vydělají na vlastní vývoj a zároveň přinesou akcionářům příslušných společností určitý zisk. Nemalá skupina léčiv ale nepřinese za celý svůj životní cyklus zpět náklady na vývoj a zůstávají ztrátovými. Pokud má farmaceutická firma takových výstupů více, obvykle se stane obětí konkurenční firmy, která ji převezme.

Proč by měl někdo zájem o neúspěšnou firmu?

Ona má každá firma nějaké, byť starší a obvykle nepříliš výdělečné léky, a tak se téměř vždy najde nějaký zájemce. Ten pak koupí získá nejen práva na tyto léky, ale také část trhu, kam může umístit své výrobky. Velké farmaceutické společnosti samozřejmě mají spíše zájem o převzetí úspěšných konkurentů, ale taková převzetí logicky bývají mnohem nákladnější.

Vrátíme se teď se tedy k tomu životnímu cyklu léčiv?

Po schválení léčiva se snaží obvykle jeho výrobce dostat na hlavní světové trhy, kterými jsou USA, Evropa a z asijských zemí Japonsko, Čína a Indie. To si mohou ale dovolit jen největší firmy, ty menší se spíše snaží obsadit jim blízké země a pro ostatní části světa prodat licenci dalším společnostem. V každém případě na těch obsazených trzích musejí firmy zajistit takzvané postmarketingové sledování – to znamená sledovat hlášení o účinnosti léčiva, jeho vedlejších účincích a řadě dalších aspektů. Charakter takového sledování závisí také na legislativě jednotlivých zemí a na tom, jestli se jedná o lék na předpis, nebo volně prodejný.

Jak dále vyplyne, je to velice důležité i pro další osud každého léčiva. Obecně je obvykle lék zaveden jen v několika indikacích a postupem času se jeho výrobce snaží o rozšíření možností jeho používání. Jen výjimečně například dochází od počátku k registraci léčiva i pro dětské pacienty, tedy v pediatrické aplikaci. To obvykle nastává až po nějaké době, kdy jsou již s lékem rozsáhlé zkušenosti u jiných skupin pacientů.

Při tom širokém používání se ale občas objeví i případy, kdy lék způsobí nějaká závažná poškození pacientů a je stažen. V této souvislosti se obvykle hovoří o již zmíněné conterganové aféře, kdy došlo při užívání léku Conterganu s obsahem účinné látky thalidomidu u těhotných matek k poškození plodu s následkem malformací novorozenců.

To se ale stalo už dávno a byly z tohoto vyvozeny důsledky, ne?

Contergan byl schválen v Německu v roce 1957 a stažen celosvětově v letech 1961 až 1962. V té době nebyly znalosti o bezpečnosti léčiv tak rozsáhlé jako dnes a tomu odpovídaly i příslušné regulační mechanismy. A právě conterganová aféra způsobila zavedení řady nových požadavků na schvalování léčiv.

Přesto ale čas od času slyšíme, že byl určitý lék stažen z trhu – což je obvykle široce medializované, a tak se může zdát, že je to u léčiv běžné. Po objevení jakýchkoli nežádoucích účinků firma analyzuje příčiny a vyvozuje z toho důsledky. Nemusí jít jen o stažení z trhu, často stačí doplnit informaci o léčivu varováním, že ho například nemohou užívat určití pacienti nebo že nemůže být kombinováno s jiným léčivem. Pokud to ale problém neřeší, dochází ke zmíněnému stažení z používání, což je tedy konec životního cyklu daného léčiva. A opravdu to není příliš časté.

Předpokládejme, že si tedy léčivo najde své místo na trhu a je komerčně úspěšné. Po čase mu ale roste konkurence a situace se může změnit. Obvykle se ve stejné indikaci

objeví léčiva konkurenční, která část trhu zaplní. Nejčastěji k tomu dochází po uplynutí patentové ochrany originálního léčiva, kdy se na trh dostávají takzvaná generika. Ta bývají levnější, což obvykle donutí i původního výrobce (originátora) ke snížení cen.

Dalším stadiem životního cyklu je tedy nástup generických ekvivalentů?

Obvykle nástup generik znamená nejen zlevnění terapie pro stávající pacienty, ale zvláště u velice nákladné léčby také podstatné rozšíření okruhu pacientů, což je dobře. Ale o generikách si ještě povíme podrobněji později.

Takže jestliže je léčivo hromadně používáno a pokud se u něj nenajdou nějaké závažné vedlejší účinky, mohlo by se zdát, že je nesmrtelné. Jenže takových nesmrtelných léčiv není mnoho – každého asi napadne již zmiňovaná acetylsalicylová kyselina (Aspirin, Acylpyrin). Obvykle se ale dalším vývojem objeví na konkrétní chorobu výhodnější léčba, založená na novém mechanismu účinku. Pokud je taková léčba podstatně výhodnější, původní léčba bývá vyhrazena omezenému počtu pacientů, v mimořádných případech přestává být dokonce využívána a příslušná léčiva jsou stažena z trhu.

Dobová reklama na Aspirin

Tolerance

Existují některá jiná „nesmrtelná“ léčiva?

S tou nesmrtelností je to poněkud složitější, protože u některých léčiv se při dlouhodobém používání snižuje jejich účinnost, musejí se tedy nahradit jiným lékem. Takovému stavu, který vyžaduje pro udržení daného účinku stále vyšší a vyšší dávky léčiva, se ve farmakologii říká **tolerance**. Týká se ale jen pacienta, u kterého po opakovaném podání nastala – obecně to neznamená konec příslušného léčiva.

Nejčastěji se s tímto termínem setkáváme v souvislosti s návykovými látkami, především s opiáty. Stejný jev může nastat i při dlouhodobějším podávání určitých léků, v žádném případě se ale netýká obecně všech léčiv.

Jak tolerance vzniká?

Ke vzniku tolerance může docházet několika způsoby, u některých léčiv není příčina dosud plně objasněna. Obecně je účinek většiny léčiv dán interakcí léčiva s nějakým receptorem. Někdy tolerance vzniká jako následek zvýšení hladin jaterních enzymů, které způsobí zrychlení metabolismu a jeho důsledkem je snižování hladiny léčiva/drogy v krvi.

V řadě případů ale dochází ke vzniku tolerance i u léčiv, která nejsou ve větší míře metabolicky odbourávána. Lidský organismus je opravdu složitý, plný zpětnovazebních mechanismů. U některých receptorů dlouhodobým působením jejich agonistů může dojít ke snížení citlivosti těchto receptorů, nazývá se to **desenzitizace receptorů**. Výklad pojmu desenzitizace receptorů přesahuje záměr této knihy, ale velice zjednodušeně řečeno to závisí na životním cyklu receptorů. Ty receptory totiž nemáme v těle nastálo, neustále staré zanikají a nové vznikají. A pokud v konkrétním místě je dlouhodobě velké množství jejich agonistů, určité regulační procesy organismu dosáhnou buď snížení citlivosti nově vznikajících receptorů, nebo jich tam vzniká menší množství.

Již jsme zmínili, že problematika tolerance se týká opiátů, které jsou terapeuticky

MÝTY – o toleranci a rezistenci léčiv

Po dlouhodobém používání léčiva dochází u všech léčiv ke snížení jejich účinnosti. Toto tvrzení je zřejmě nejčastěji opakovaný mýtus týkající se vzniku tolerance na léčiva. Samozřejmě to není pravda, nástup tolerance se významně projevuje jen u malého množství léčiv. Navíc se týká vždy konkrétního pacienta a nijak nesnižuje možnosti použití takového léčiva k léčbě dalších pacientů. Odmítání určitého léku na základě toho, že už u jiného pacienta nefunguje, nemá žádnou logiku – pokud tedy takový pacient už tento konkrétní lék dříve neužíval a nedošlo u něho ke vzniku tolerance.

Neúčinnost antibiotik v léčbě bakteriálních infekcí je určitým typem tolerance. Kladení rovnítka mezi vznik tolerance a vznik antibiotické rezistence je zjevným nepochopením problematiky. U rezistence na antibiotika se jedná o situaci, kdy účinnost antibiotika klesá nebo zcela mizí kvůli vzniku bakteriálních kmenů, které na dané antibiotikum přestávají být citlivé. Bakterie jsou totiž schopné rychle mutovat a najít si „způsob přežití“. Antibiotika, vůči nimž jsou tyto bakteriální kmeny rezistentní, pak samozřejmě nejsou účinná u žádného pacienta. Naproti tomu v případě tolerance se jedná o snížení účinku léčiva/drogy pouze u daného pacienta.

významnou skupinou silných analgetik. U opiátů se na toleranci podílí řada mechanismů, včetně již zmíněného snížení počtu receptorů, jejich desenzitizace a také zvýšení metabolického odbourávání. Kromě toho jsou u opiátů popisovány některé další, poměrně složité procesy podílející se zřejmě také na vzniku tolerance.

U některých léčiv lze vzniku tolerance zabránit nebo ji alespoň oddálit přerušením terapie, čímž dojde ke kolísání plazmatických koncentrací daného léčiva.

Interakce mezi léčivy

Mluvili jsme o snížení účinku některých léčiv, ale je možná také vzájemná interakce mezi léčivy?

I mezi laiky je všeobecně známo, že některá léčiva nelze užívat společně. To je dáno tím, že mezi nimi dochází ke vzájemným interakcím. Obecně je léková interakce definována jako zvýšení, snížení či jiné ovlivnění účinku jednoho léčiva podáním léčiva jiného. Jsou také známy interakce řady léčiv s některými přírodními látkami, které jsou součástí bylin nebo i běžné stravy. Nejznámější jsou asi interakce s grepovou šťávou, o tom se ale zmíníme později. Podobně mohou vznikat lékové interakce i s **kanabinoidy**, včetně **kanabidiolu** (CBD).

kanabidiol

V povědomí většiny lidí jsou lékové interakce dost vzácné, ale ono tomu tak není. Zvláště u pacientů užívajících větší množství léčiv jsou jejich vzájemné interakce spíše pravidlem než výjimkou. Naštěstí většina takových interakcí není život ohrožující a často je lze do určité míry vyrovnat volbou vhodného dávkování, popřípadě záměnou léčiva. Ve skutečnosti se vzájemných interakcí některých léčiv dokonce terapeuticky využívá. Hezkým příkladem je komplexní léčba hypertenze, tedy lidově vysokého krevního tlaku, kde bývá využívání kombinace několika léčiv působících různými mechanismy velice časté. Léčiva způsobující rozšíření cév, například **inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu** (prily), **antagonisté angiotensinu II** (sartany) nebo **blokátory vápníkových kanálů** (např. dipiny) jsou často kombinovány s **diuretiky**, která snižují krevní tlak tím, že snižují objem cirkulující krve zvýšením vylučování moče. Takové kombinace jsou velice účinné, musí být ale lékařem nastaveno správné dávkování, aby nedocházelo k náhlému snížení krevního tlaku a z toho plynoucím závratím, nebo dokonce mdlobám. To je příklad využití lékových interakcí v léčbě. Na druhou stranu ale mohou být lékové interakce nebezpečné a obvykle se snažíme jim vyhýbat.

Jak ke vzniku lékových interakcí dochází?

Otázka lékových interakcí je velice složitá a její vysvětlení bezesporu přesahuje zaměření této knihy a opravdu ji nelze jednoduchým způsobem plně vysvětlit. Ono k interakcím léčiv totiž může docházet prakticky od jejich podání až po vyloučení z organismu. Vstřebání řady léčiv je závislé na určité kyselosti žaludečních šťáv, a pokud nějaké léčivo tuto kyselost omezuje, dochází často ke snížení vstřebávání některých současně podávaných léčiv, jehož důsledkem je snížení jejich biodostupnosti. Proto nelze s řadou léčiv podávat ani léčiva přímo tlumící

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázku z knihy Léčiva - mýty a skutečnost**.**
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.