

BIOLOGICKÁ LIEČBA A RACIONÁLNA FARMAKOTERAPIA

Jozef Glasa

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave

Klin Farmakol Farm 2008; 22(2): 51–52

Pokrok biomedicínskych vied a technológií umožňuje v posledných desaťročiach čoraz detailnejšie, presnejšie poznanie **molekulových mechanizmov**, ktoré sa zúčastňujú na vzniku a progresii štruktúrnych a funkčných poškodení súčastí ľudského organizmu. Zároveň však prináša aj nové, reálne možnosti, ako do týchto mechanizmov zasahovať s cieľom účinnej a bezpečnej liečby alebo (sekundárnej, či terciárnej) prevencie danej choroby alebo poškodenia. Popri rastúcich možnostiach medicíny čoraz presnejšie diagnostikovať (a predpovedať) vznik a priebeh závažných poškodení a chorôb u konkrétného človeka, zvyšujú sa aj možnosti v oblasti **racionalnej farmakoterapie**, ktorá má za cieľ zabezpečiť pacientovi účinný a bezpečný liek – dostupný v potrebnom čase, v primeranej kvalite a za rozumnú cenu.

Jednou z perspektívnych ciest k tomuto cieľu je snaha o maximálnu **optimalizáciu**, či **individualizáciu farmakoterapie** u jednotlivého pacienta; o jej čo najvyššiu špecifickosť vo vzťahu k danej etiopatogenéze i k poškodenému tkanivu (orgánu), s využitím spomínaných poznatkov molekulovej biológie a genetiky, ktorých uplatnenie v medicínskej praxi umožňuje súčasný pokrok biotechnológií.

Pre rýchlo rastúcu a veľmi rôznorodú skupinu liekov a liečebných postupov, ktoré využívajú najnovšie poznatky o biologickej podstate a molekulových mechanizmoch vzniku a vývoja choroby alebo poškodenia, sa v súčasnosti často používa názov **biologická liečba, biologické lieky** („biologiká“, „bioterapeutiká“). Zdôrazňuje sa tým spoločná črta týchto liečiv alebo liečebných postupov, ktorou je cieľový, regulačný **zásah do biologických (etiopatogentických) procesov** prebiehajúcich v poškodenom alebo chorom organizme. Uskutočňuje sa pomocou vysoko účinných látok biologickej povahy, ktoré sú vhodné (alebo veľmi podobné) s látkami produkovanými v samotnom organizme (za fyziologických okolností zvyčajne v minimálnych množstvách) – alebo sú ich funkčnými agonistami alebo antagonistami (či blokátormi).

Spoločnou vlastnosťou uvedených látok a liečebných postupov je **vysoká špecifickosť** ich biologického účinku – keďže zvyčajne pôsobia na molekulovo presne definovaný cieľ (angl. *target*) alebo ciele. Je ním biologicky účinná, regulačná molekula ľudského

organizmu alebo väzobné miesto (receptor) pre túto molekulu na/v príslušnej efektorovej alebo regulačnej bunke. Inokedy ide o produkt mutovaného (alebo chybné regulovaného) génu, či skupiny génov, ktorý sa uplatňuje v etiopatogenéze daného poškodenia alebo choroby, prípadne nedostatok fyziologickej, funkčnej formy takéhoto produktu. Od prvého poznania molekulovej, prípadne genetickej podstaty poškodenia alebo choroby sa prechádza k vývoju molekulovo špecifického, cieľového liečiva, či liečebného postupu. Preto sa v určitom kontexte pre tieto liečebné postupy používa aj názov **cieľená liečba** (angl. *targeted therapy*). Špecifické ovplyvnenie cieľovej molekulovej štruktúry, prípadne cieľové ovplyvnenie poškodených alebo ináč chorobne zmenených buniek alebo tkanív (napr. nádorové bunky) zvyčajne znamená **zvýšenie účinnosti**, ale aj **bezpečnosti** nového liečebného postupu (v porovnaní s doterajšou liečbou), ktorý nezasahuje (alebo zasahuje výrazne v menšom rozsahu) bunky a tkanivá, ktoré nie sú predmetom (cieľom) daného liečebného pôsobenia.

Ďalšou spoločnou vlastnosťou rôznych modalít biologickej liečby je charakter jej terapeutického účinku, ktorý predstavuje ovplyvnenie kvality a/alebo kvantity príslušnej biologickej reakcie. O mnohých, ak nie o všetkých látkach z tejto skupiny preto môžeme hovoriť aj ako o **modifikátoroch biologickej odpovede** (angl. Biological Response Modifiers – BRMs). Ich podanie vo farmakologických dávkach, ktoré nezriedka mnohonásobne prekračujú množstvo BRMs bežne produkované v organizme, zvyčajne vyvoláva výrazný a špecifický biologický účinok v cieľovom tkanive. Ich použitie preto prináša podstatné, niekedy až dramatické zvýšenie klinickej účinnosti liečby s priaznivým ovplyvnením priebehu ochorenia (jeho morbidity, mortality), čo sa nezriedka spája s významným zlepšením kvality života u liečených pacientov.

V mechanizme účinku biologickej liečby má v mnohých prípadoch významné miesto ovplyvnenie funkcií rozličných zložiek **imunitného systému** – na kvantitatívnej alebo na kvalitatívnej úrovni. Biologická liečba sa pomerne často usiluje o žiaducu modifikáciu imunitnej odpovede, a to regulačným pôsobením na jej efektorové bunky (stimulácia alebo supresia), prípadne ovplyvnením vlastností buniek a tkanív or-

ganizmu, ktoré sú zúčastnené na vzniku a progresii danej choroby (napr. blokovanie cytokínov podporujúcich rast a invazivitu nádorových buniek, či nádorový neo-angiogenezu).

Klasifikácia rôznorodých modalít biologickej liečby („biologiká“, „bioterapeutiká“) nie je dosiaľ celkom ustálená a vyvíja sa paralelne s rýchlym vývojom poznania v tejto oblasti (úvodná časť príspevku doc. Zbořila.).

Osobitnú problematiku v rámci vývoja nových modalít biologickej liečby predstavuje oblasť jej **predklinického** a najmä **klinického skúšania**. Molekulovo špecifický charakter účinku (medzidruhovo, individuálne) obmedzuje možnosti a spoľahlivosť overovania účinnosti a bezpečnosti „biologiká“ v experimentálnych (zvieracích) modeloch. To otvára možnosť na vznik neočakávaných (*idiosynkratických*) **nežiaducich reakcií** pri ich prvom podaní človeku, prípadne po ich zavedení do klinickej praxe. Skúsenosti získané pri objavení sa závažnej nežiaducej reakcie, ktorá vznikla v marci 2006 po prvom podaní látky s kódovým označením TGN1412 (nový humanizovaný supereagonista CD28 povrchového receptora membrány T lymfocytov) u 6 zdravých dobrovoľníkov [1, 2], viedli k spresneniu metodologických požiadaviek na klinické skúšania biologických liečiv.

Intenzívny zásah do kľúčových biologických reakcií organizmu, ktorý nezriedka zahŕňa významné ovplyvnenie molekulových a bunkových mechanizmov ľudskej imunity a jej regulácie, ako aj vysoká biologická účinnosť „biologiká“, môžu viesť ku vzniku závažných **nežiaducich účinkov** tejto liečby vo všeobecnosti, alebo u zvlášť predisponovaných pacientov (napr. geneticky, „konštitučne“). Otázky klinickej bezpečnosti biologickej liečby – a zabezpečenia potrebných opatrení v rámci efektívnej „farmakobdelosti“ (angl. *pharmaco-vigilance*) – naďalej ostávajú jedným z limitujúcich faktorov jej klinického použitia a budú si aj v budúcnosti vyžadovať primeranú pozornosť.

Inou oblasťou aktuálnych odborných diskusií je problém **farmakoekonomického** hodnotenia liečiv a liečebných postupov biologickej liečby, vrátane otázky ekonomického zdôvodnenia, či „priestoru“ na ich postupné zavedenie do klinickej praxe – a do inovovaných „štandardných liečebných postupov“ (vzhľadom na ich pomerne vysokú cenu). V tejto súvislosti sa

pochopiteľne nastoľujú už nielen **otázky medicínsko-ekonomické** (klinická efektívnosť verzus ekonomický dopad postupov biologickej liečby a i.), ale aj závažné otázky **sociálne** a **politické** (dostupnosť, úhrada z verejných prostriedkov a i.) – a v neposlednom rade aj otázky **etické** (problém makro- a mikro-alokácie prostriedkov v danom systéme zdravotnej starostlivosti a i.).

Zo stále sa **rozširujúceho spektra**, ktoré už dnes predstavuje klinické využitie liečiv a liečebných postupov biologickej liečby v rastúcom počte

medicínskych disciplín, sme pre toto číslo nášho časopisu vybrali tri konkrétne príklady. Ich cieľom je poukázať na významný prínos – vysokú klinickú efektívnosť v indikovaných prípadoch liečby, ale aj na určité úskalía a riziká týchto aktuálnych liečebných modalít v odboroch **gastroenterológia, onkológia** a **dermatológia**. Verím, že k tejto závažnej a dynamickej problematike, ktorá sa dnes týka mnohých, ak nie všetkých moderných medicínskych disciplín, sa v našom časopise opäť vrátíme – a to už v relatívne blízkej budúcnosti.

doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie
Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave
Limbová 12–14, 833 03 Bratislava
e-mail: jozef.glasa@szu.sk

Literatúra

1. Goodyear M. Learning from the TGN1412 trial. BMJ 2006; 332: 677–678.
2. Goodyear M. Further lessons from the TGN1412 tragedy. BMJ 2006; 333: 270–271.