Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

# RADOVI LXXXVIII, knj. 25.

**Rezaković, Džemal**

**1991**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/3bff7ae5-1a58-4336-9010-7be80dd2e58a

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI
BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

KNJIGA LXXXVIII

## Odjeljenje medicinskih nauka
## Knjiga 25

Redakcioni odbor
Jela Grujić-Vasić, Džemal Rezaković,
Dragomir Stanković

Urednik
Džemal Rezaković,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

UDC 615/.617:502(082) YU ISSN 0350-0071

SARAJEVO 1991

# KVALITET U ISTRAŽIVANJU LIJEKOVA

SEID HUKOVIĆ i DUBRAVKA POTKONJAK
*Institut za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo*

UDC 615.017

**Apstrakt.** U godini kvaliteta zdravstvene zaštite obavezno je ispitivati kvalitet lijekova. Kvalitet lijekova obuhvata kvalitet dobivanja i kvalitet upotrebe lijekova. U dobivanju lijekova, posebno novih, važna je farmakološka analiza, a to je među prvim koracima koje treba učiniti. Kvalitet istraživanja lijekova je prema tome od izuzetne važnosti. U kvalitetnom istraživanju lijekova jedna od prvih odluka koje treba donijeti je odluka da li je ispitivana supstanca pogodna za dalja istraživanja ili je treba odbaciti. Da se smanji opasnost od lažno-pozitivnih ili lažno-negativnih rezultata, korisno se mogu upotrijebiti istraživanja in vitro. Od istraživanja in vitro neophodna su ispitivanja na izoliranim organima kao model-sistemima. Od izoliranih organa posebno su kvalitetna istraživanja sa izoliranim organima koji se električki stimulišu uz istovremenu aplikaciju ispitivane supstance. Stimulišu se vanjski ili unutrašnji nervi i doda ispitivana supstanca koja će eventualno promijeniti efekt stimulacije nerva, a što se ne može vidjeti ako nema istovremene stimulacije. Na taj način se dobijaju rezultati koji imaju bolju prognostičku vrijednost.

Ključne riječi: model-sistemi, izolirani organi, kvalitet istraživanja.

## UVOD

Upravo se navršila »Godina kvaliteta u zdravstvenoj zaštiti«, u kojoj se raspravljalo o raznim aspektima zdravstvene zaštite. Jedan od važnih aspekata kvaliteta zdravstvene zaštite su lijekovi, a u godini kvaliteta i kvalitet lijekova. Dva su osnovna aspekta kvaliteta lijekova; dobivanje i upotreba lijekova. Dobivanje i istraživanje lijekova ne spada samo u medicinsku naučnu oblast nego se dobivanjem i istraživanjem lijekova više ili manje bave sve naučne oblasti od prirodoslovnih, tehničkih do društvenih naučnih oblasti, naravno uz medicinske naučne oblasti, struke i discipline.

U raspravi o kvalitetu zdravstvene zaštite treba spomenuti dva osnovna kvaliteta koji su u međusobnoj vezi. Jedan kvalitet je kvalitet života pod uticajem lijekova (Bulpit and Fletcher, 1990;

Izradu ovog rada je sufinansirao SIZ nauke BiH.

Palmer et. al., 1990), a drugi kvalitet je ukupnost svih činilaca koji osiguravaju kvalitetan i siguran rad zdravstvene zaštite. Prvi korak u procesu procjene kvaliteta života je prelaženje od apstraktnog koncepta prema operacionalnoj definiciji (Kerlinger, 1973), a to je »konstituitivna definicija« u smislu fizikalnog, društvenog zdravlja i dobrog soocijalng funkcionisanja (Callender, 1990). Operacionalne definicije su obično jasnije i preciznije.

Dva su aspekta lijekova o kojima se najviše piše, a to su, kako je ranije napomenuto, a) dobivanje i, sa njim u vezi, istraživanje lijekova i b) racionalna upotreba lijekova. Isto tako se kvalitet zdravstvene zaštite, što se tiče lijekova, može svesti na dva osnovna kvaliteta, a to su: a) efektivnost i sigurnost lijeka i b) dostupnost i ugodnost lijeka. Što se tiče efektivnosti i sigurnosti lijeka, misli se na to da za svakog bolesnika postoji djelotvoran i podnošljiv lijek, a što se tiče dostupnosti, misli se da je svakom bolesniku takav lijek dostupan, ugodan i da postoji maksimalno povoljan odnos (zdravstveni radnik — pacijent) i dostojanstvo prema pacijentu u dobivanju i upotrebi takvog lijeka.

Kvalitetno istraživanje novih lijekova i svojstava postojećih lijekova je zadaća akademskih institucija (univerziteti, samostalne naučne ustanove, akademije nauka), farmaceutske industrije, ustanove zdravstvene zaštite i brojnih drugih ustanova. Da se poboljša kvalitet istraživanja lijekova, treba: a) što više istraživati; b) popravljati odnos između proizvodnje, marketinga i istraživanja; i c) usavršavati oblike lijekova u interesu biodostuposti, ugodnosti i estetike. Kvalitetna istraživanja lijekova moraju početi sa jasnim ciljem i predanošću.

Za kvalitetno istraživanje lijekova je od izuzetne važnosti prva farmakološka faza, a to je kada se odlučuje da li nastaviti sa istraživanjem neke supstance ili pomenuto istraživanje napustiti. U toj fazi prijeti opasnost lažno-pozitivnih i lažno-negativnih rezultata. Prijeti opasnost da nekoj supstanci pripišemo takva svojstva da je treba dalje ispitivati, a ona u stvari nema djelotvornosti, ili je neinteresantna. Prijeti također opasnost da neku supstancu odbacimo kao nevrijednu, a ona je u stvari supstanca koju vrijedi dalje ispitivati. Ima primjera i za jednu i za drugu mogućnost i propust.

U medicinskoj naučnoj oblasti, pa tako i u nauci o lijekovima važe dva aksioma. Prvi je aksiom da je medicinska nauka kontinum, a drugi aksiom je da mali uvid može dati veliki efekt. To znači da se za kvalitetno istraživanje lijekova treba oslanjati na dosadašnje podatke i literaturu, a sa druge strane, da se pomenuti manji i kraći uvid može ostvariti u svakom laboratoriju. Cilj ovog rada je opisati neke aspekte razvoja lijekova i ukazati na metode rada, kada i kako se mogu ostvariti pomenuti aspekti. Jedna od takvih metoda su početna i odlučujuća istraživanja in vitro na izoliranim organima. Zadatak je opisivati pojedine prve faze razvoja lijekova, ukazati na glavne pravce budućeg razvoja i osnove na kojima postoji takav razvoj.

## MATERIJAL I METODE

Da se omogući što uspješnije i kvalitetnije donošenje odluke o tome da li nastaviti ili napustiti istraživanje neke supstance kao potencijalnog lijeka, upotrebljavaju se baterije testova in vitro i in vivo. Izbor testova se usmjerava prema tome šta se očekuje od neke supstance, a očekivanje se može naslutiti na osnovu građe, sličnosti sa drugim lijekom, ili na osnovu primarnog iskustva. Ukoliko se očekuje djelovanje na vegetativnim organima, onda će se baterija testova usmjeravati prema vegetativnim organima prvenstveno iz probavnog, genbitourinarnog ili kardiovaskularnog sistema. Ukoliko se želi ispitivati imunomodulacija, onda će se upotrebljavati baterije testova za određivanje imunomodulatora itd.

Nakon što se prvo odredi samo na jednoj životinji in vivo efekt neke supstancije (obično se radi o većoj dozi i postupku koji spada u »vivisekciju«), prelazi se na rad in vitro. Posebno su interesantni i relevantni postupci na poliorganskim sistemima, što čini prelaz između in vitro i in vivo ispitivanja. Takve preparacije su na primjer perfuzioni eksperimenti srce — pluća, zatim preparacije sa očuvanim pripadajućim motornim i sekretornim nervima i slični eksperimenti. Preparacije sa više organskih sistema, odnosno sa organima iz više organskih sistema mogu biti više ili manje kompleksni. Najmanje kompleksni i zato povoljni su organi sa pripadajućim motornim nervima. Posebna vrsta in vitro eksperimenata je na perfundovanim organima sa očuvanim vegetativnim nervima.

Današnja moderna ispitivanja se najučestalije vrše na subcelularnim strukturama po mogućnosti na polimolekularnom ili molekularnom nivou. Sve su manje strukture koje se ispituju kao potencijalni partneri djelovanja farmaka. Spoznajom struktura receptora spustila su se ispitivanja na molekularni, pa čak submolekularni nivo. Neki istraživači idu dotle da tvrde da nije više potrebna biološka struktura, jer su spoznaje receptora ili dijelova receptora takve da je dovoljno raditi na neživom materijalu i konstruktu receptora (Goodford, 1987).

Analiza rezultata dobivenih na izoliranim strukturama je moguća mada se ne dobije mnogo podataka. Uglavnom se dobiju podaci da neka supstanca povećava ili smanjuje izazvane reakcije. Ima takvih preparacija kada organ spontano funkcioniše, kao na pr., srce ili atrija, pa nije potrebna stimulacija pripadajućeg nerva za osnovno ispitivanje. Većina organa nema spontane vidljive mehaničke funkcije, pa ih treba direktno ili indirektno, stimulisati na funkcije. U tom slučaju se promatra, registruje i analizira promjena efekta stimulacije. Posebno je važno analizirati relativnu ili apsolutnu promjenu visine kontrakcije. Naime, važan je izlazni položaj.

Najproduktivnije je istraživati kvantitativno i u isto vrijeme, kvalitativno u smislu sile ili veličine izazvanog pokreta. Apsolutna visina kontrakcije je ona visina koja je od kontrole bazalne linije, tj. od početne bazalne linije. Relativna visina kontrakcije je ona visina koja polazi od nove bazalne linije koja ima novi izlazni položaj u odnosu na kontrolu.

## REZULTATI

Treba razlikovati rezultate dobivene na organima koji pokazuju vidljivu spontanu promjenu, odnosno vidljive mehaničke kontrakcije, kao što je na pr. srce, i rezultate dobivene na organima koji se stimuliraju na kontrakcije, jer nemaju spontanih kontrakcija, kao što je na pr. duktus deferens. U ovom drugom slučaju to može biti hemijska ili električna stimulacija, i prati se promjena efekta stimulacije. Mnogo će se lakše otkriti efekt neke supstance i manje upasti u grešku ako se uz istovremenu električnu stimulaciju apliciraju supstance nego ako se apliciraju same supstance.

### *Efekt električne stimulacije pripadajućih nerava*

Električna stimulacija vanjskih ili unutrašnjih nerava izaziva u najvećem broju slučajeva kontrakcije. Rjeđe je da će efekt električne stimulacije nerava izazvati relaksaciju organa. Ukoliko se radi o miješanim nervima, onda se registruje dvofazna reakcija, kontrakcija nakon koje će uslijediti relaksacija. Poseban je slučaj nekih organa kada će se registrovati relaksacija, a u stvari se radi o kontrakciji i stiskanju mišića. Taj slučaj nastaje zbog mehanike i načina vezivanja organa za transducer, posebno ako je organ spiralno isječen.

### *Efekt hemijske stimulacije*

U nekim eksperimentima se u konstantnim intervalima inicira ju konstantne količine nekog transmitora i dobiju se ravnomjerne reakcije glatkomišićnih organa. Obično su to supstancije koje su inače transmitori neuromišićne transmisije, kao što su acetilholin, noradrenalin i sl. Analiza rezultata se vrši slično kao kod električne stimulacije. U pomenutom slučaju se ispituje modifikatorska djelotvornost ispitivane supstance.

### *Prethodno pripremljeni organi ex vivo*

U nekim slučajevima se životinje senzibiliziraju ili tretiraju na neki drugi način, tako da se dobiju organi ex vivo. Izaziva se odgovarajuća reakcija, na pr. reakcija antigen-antitijelo u prisustvu ispitivane supstance, pa se promatra promjena izazvanih reakcija. Također se ispituju promjene na fetalnim organima, na organima starih životinja, na organima intoksiciranih životinja, a postoje i razne druge mogućnosti.

## DISKUSIJA

Kvalitet ispitivanja lijekova je potreban u svakoj fazi, ali je odlučujuća početna faza u ispitivanju neke nove supstance, kada treba odlučiti da li nastaviti istraživanja ili odbaciti neku supstancu kao neinteresantnu. U toj fazi se mogu učiniti pogreške u smislu lažno-pozitivnih ili lažno-negativnih rezultata.

Da se izbjegnu greške prilikom ispitivanja, predloženo je da se vrše ispitivanja djelovanja nekih supstanci ne samo kada organ miruje nego i onda kada se organ stimuliše na kontrakciju. Ta stimulacija može biti učinjena hemijskom ili električnom stimulacijom pripadajućih nerava.

U zadnjih desetak godina sve je manje novih lijekova, misli se novih supstanci, i sve je dulja latencija između pronalaska lijeka i njegove upotrebe (Black, 1986; Cromie, 1986; McEwen, 1986). Isto tako, sve se manje istražuju lijekovi tzv. sirotani, a to su lijekovi čija je prodaja mala ili neisplativa (Snell, 1986; Turner, 1986). Radi se o trendu kojeg treba zaustaviti ili preokrenuti. U godini kvaliteta zdravstvene zaštite potrebno je povesti računa o što kvalitetnijem istraživanju lijekova, budući da su lijekovi vrlo važna komponenta zdravstvene zaštite, a zdravstvena zaštita zapošljava u razvijenim zemljama preko 12% svih zaposlenih. Potrebno je učiti i unapređivati, a ne ograničavati i kažnjavati (Donabedian, 1989).

Sve će biti više potrebno istraživanja u želji da se dobiju kvalitetni lijekovi. Vrijeme je lijekova većih molekula-polimera, pa čak bionike i subcelularnih struktura kao lijekova. Vremenom će biti potrebno sve više naučno-istraživačkog rada da se dođe do novih lijekova. Posebno će mjesto zauzimati biotehnologija, čiji će zadatak biti pretvoriti pronađenu strukturu u novi lijek. Radi se o istraživanju galenskih fenomena i procesa na intramolekularnom nivou. Tablete, supozitorije, masti, solidne i semislodne forme, emulzije i mikrokapsule dobijaju nove strukturne karakteristike, novu tzv. mehaničku aktivaciju. Međutim za sve treba početak, a taj početak treba ostvarivati in vitro, od čega su izolirani inervirani organi važan dio.

Pretvaranje genetsko-bioinženjersko-tehnološkog u galenski preparat će biti sve teže i sofisticiranije. Nije lako pretvoriti biološki aktivan protein u lijek. Mnoge su nepoznanice i teškoće, kao što su denaturacija, inaktivacija, dekompozicija, konformacija i sl. Radi se o sekundarnim, tercijarnim, pa čak i kvartarnim strukturalnim promjenama koje treba stabilizirati i optimizirati. Kao novi lijekovi ne spominju se samo proteini nego i nukleinske kiseline, nukleoproteini, interleukini. Za sve pomenute supstance važi kvalitativno-kvantitativna provjera, primarna provjera na izolovanim strukturama in vitro, kako je to opisano u ovom radu.

## THE QUALITY OF DRUG INVESTIGATION


### *Summary*

In the year of the quality of health care quality of drug reslarch was stressed. One of the first steps in the pharmacological evaluataon of substances is in vitro investigation. The isolated organs with extrinsic and intrinsic nerve electrical stimulation could be used to get the results for the first decision about the quality of future drugs. Using the isolated organs with a simultaneous stimulation of their motor nerve, the danger of false-positive or false-negative results could be decreased. It is a danger to accept substance for further

investigation or to abandon the substance which could be a useful futhure drug. The isolated and innervated organs as model-systems could help to make adequate decisions.

## LITERATURA


Black, J. (1986): *Basic Drug Research in Universities and Industry.* Br. J. cli. n. Pharmacol., 22, 58—78.

Bulpitt, C. J. and Fletcher, A. E. (1990): *The Measurment of Quality of Life in Hypertnesive Patients: a Practical Approach.* Br. J. clin. Pharmacol. 30, 353—365.

Callender, J. S. (1990): *Assesment of Quality of Life in the Treatment of Hypertension.* Br. J. clim. Pharmacol, 30, 345—351.

Cromie, B. V. (1986): *Drug Research and Development in the Pharmaceutical Industry,* 22, 98—158.

Donabedian, A. (1989): *Institutional and Professional Responsibilities in Quality Assurance.* Qyality assurance inhelath care, 1, 3—11.

Goodford, P. (1987): *Receptor-Based Drug Design.* U Rand, M. J. and Raper, C.: Pharmacology, Excerpta Medica, Congres Series, s. 607—614.

Kerlinger, F. N. (1973): *Foundation of Behavioural Research.* Second Edition, Holt-Saunders International Editions.

McEven, J. (1986): *Contribution of universities to drug evaluation.* Br. J. Clin. Pharmacol. 22, 156—198.

Palmer, A., Flecher, A., Hamilton, G., Muriss, S. and Bulpitt, C. (1990): *A Comparission of Verapamil and Nifedipin on Quality of Life.* Br. J. Clin. Pharmacoll. 30, 365—371.

Snell, E. S. (1986): *Profitability and Improved Patient Care, Industry's Viewpoint.* Br. J. Clin. Pharmacol, 22, 338—418.

Turner, P. (1986): *Profitability and Improved Patient Care, Physician's Viewpoint.* Br. J. Clin. Pharmacol., 22, 418—458.