

Thalidomidová historie: dilemata a poučení

prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
Mgr. Martin Kuneš

Thalidomidem vyvolané výzkumné vlny a jejich aplikační důsledky jsou klasickým potvrzením jedné z dialektických pouček o vědeckých pokrocích a jednotě jejich protikladů. Výzva redakční rady k okomentování soudobé terapeutické renesance thalidomidu a někdejší jím navozené malformační aféry je tedy příležitostí pro principiálnější zobecnění nejen z aspektů terapeutických, ale i farmakologicko-analytických a toxikologických.

Z historizující mozaiky thalidomidových toxicitních dopadů lze proložit několik protipolných hladin. Na jedné straně bezprostřední tragičnost pro několik tisíc malformací postižených novorozenců a pro další tisíce jejich rodičů s návaznými traumaty psychickými, rodinně-sociálními a sociálními. A následně razantní terapeutické zavržení nejen thalidomidu jako prokázaného teratogenu, ale i přibrzdění řady tehdejších nadějných vývojových lékových projektů. Na druhé straně thalidomid jako startér výzkumného „boomu“ toxikologických prověřovacích technik a širokého hnutí za legislativní kompletace, verifikace a mezinárodní uniformitu předklinických lékových kritérií. Resultujícím výsledkem bylo žádoucí rozšiřování normami předepisovaných toxikologických testů před prvním klinickým podáním zkoumaného léku, zároveň však méně žádoucí růst ekonomických vývojových nákladů zvláště v inovačních farmaceutických kategoriích, jejichž cílem byly zásadnější terapeutické obměny. Logickým důsledkem byly útlumy výzkumných investic právě v těch lékových taktikách, které si kladly vyšší inovační perspektivy. Expanze obou těchto procesů jak v té legislativní, tak v té návazné ekonomické rovině se postupně stupňovala a dodnes se stupňuje (nejen díky poznávacím pokrokům, ale i propletením mezi obecně rostoucími mezinárodními byrokratismy a „Parkinsonovými“ principy). Ve zmíněném dialektickém pojetí to sice znamenalo a znamená zvýšení „benefitu“ v bezpečnostních zárukách při zavádění nových terapií, ale i „a priori“ vetování mnohého logikou potvrzeného inovačního nápadu. Argumentačním příkladem může být řada úspěšných lékových inovačních kombinací z padesátých let minulého století (například z našich tuzemských: Alnagon, Spasmo-veral-

gin, Bellaspon, ...), jejichž podstatou byly směsi látek, spolehlivě ověřených mnohaletou praxí jako léková individua. A v kontradikci s tím současná praxe, ve které se pro nákladnost registrační dokumentace nikdo o aktualizaci takového inovačního pojetí ani nepokusí.

„Thalidomidové stigma“ a „thalidomidová poučení“ navodila kromě naznačených průkazných důsledků i další méně hmatatelné řetězové reakce. K těm negativnějším patří – kromě zmíněného útlumu farmakoterapeutických invenčních entuziasmů – určitý skepticizmus díky nepřesvědčivým výsledkům nově zaváděných alternativních a animálních testů z hlediska jejich přenosu na lidského jedince. Mezi těmi pozitivnějšími je na prvním místě zmíněná detailnější náročnost a mnohostraně kontrolovaná preciznost předklinických studií a na druhém místě prodlužování jednotlivých zkušebních lékových etap a z toho plynoucí příznivý trend v poregistračních neočekávaných „adverse“ reakcích. Jako doklad je možno uvést retrospektivu praktik padesátých a šedesátých let minulého století, to je retrospektivu období, které bylo charakterizováno glorifikací překotných screeningových chemických látkových obměn (včetně thalidomidu), ve kterém převažovaly v systematice předklinických mantinelů průkazy farmakologicky účinnostních efektů nad toxikologickými parametry. Tehdejší toxikologické testy se vymezovaly především na určení terapeutického indexu při akutním podání (poměr střední účinné dávky ke střední dávce toxické) a na odhalení možného kumulativního efektu při opakovaném podání (farmakokinetické parametry byly v plenkách, takže nemohly být součástí registračních podkladů). Jako příklad stručnosti tehdejší farmakologicko-toxikologické registrační dokumentace může sloužit právě i thalidomid.

Ten byl popsán jako nově syntetizované chemické individuum v roce 1954 a již v roce 1957 byl volně prodejným lékem v terapeutickém terénu. Byl tedy jedním z argumentů, které sehrály významnou úlohu v dilematech mezi tradičním nabádáním na farmakoterapeutickou opatrnost z úst vědeckých a terapeutických autorit na jedné straně, a proti nim stojících reprezentantů mocenských průmyslových a politických klanů, které považovaly už tehdy běžnou desetiletou periodu pro dovršení lékové inovace div ne za sabotáže ze strany badatelů.

Jaká byla chronologie sledů v útlumových a oprašovacích obdobích thalidomidu? Byl syntetizován jako derivát glutamové kyseliny v laboratořích firmy CIBA ve zmíněném roce 1954. Mezi indikacemi, vyššími z předklinických testů, byly účinky sedativní, „tranquilizační“ (v novodobější terminologii by se hodil termín „anxiolytické“) a antiemetické. Původní klinická doporučení vyzněla jako lék dobře snášený, byl proto indikován i k léčení raní nevolnosti těhotných žen. První náznaky toxikologických projevů byly popsány ke konci padesátých let u dospělých lidských jedinců jako ireverzibilní polyneuropatie (registrační záznamy v americké FDA = „Food and Drug Administration“). Mechanismus jejich navození není dodnes vyřešen. K jeho stažení z terapie na základě průkazné souvislosti s výskytem fokomelií novorozenců došlo v letech 1961–1962. Obtížnost podat jednoznačnější epidemiologický průkaz o kauzální souvislosti mezi farmakoterapií matek (nejen v konkrétním případě thalidomidu) a malformacemi plodu byla a je dána už tím, že četnost výskytu spontánních malformací (bez průkazné souvislosti s xenobiotikou) je uváděna v poměru cca 450/10 000 novorozenců. Podobně jsou v tomto smyslu málo vypovídající předklinické animální modely, jak bylo dokumentováno i na základě dodatečných thalidomidových prověrek. Jedním z důvodů je pravděpodobnostně nezanedbatelná možnost, že nosičem teratogenity není parentní látka, ale její biotransformací vzniklý metabolit a na to navazující poznatek, že v mezidruhově srovnávacích parametrech (mezi různými „species“ živočichů) jsou zvláště rozdílné právě biotransformační mechanismy. Omezeně cenný je tak například i teratogenní test prováděný na kuřecích zárodcích po podání zkoušené látky do amniálního vaku, byť je propagován jako zvláště šetrný a rychle reprodukovatelný. O nesnadnosti vystopovat „pool“, ze kterého se odvíjí xenobiotiky navozená vývojová



abnormalita, svědčí literární thalidomidové údaje, dokládající téměř tři desítky prověřovaných hypotéz. Plausibilnější interpretace jeho malformačního efektu se datují až do poloviny devadesátých let, kdy byl popsán vliv na vaskulogenetiku. Tento průkaz byl inspirací pro výzkum širších souvislostí, z nichž vyplynulo thalidomidové využití jako možného preventivního inhibitoru angiogeneze při léčbě nádorových a imunitních onemocnění. Z plejády těchto studií lze ve stručnosti shrnout, že pouze thalidomidový S(-)-enantiomer inhibuje uvolňování „tumor necrosis faktoru (TNF) α “ z periferních krevních buněk, zatímco R(+)-forma působí sedativně (pravděpodobně prostřednictvím vlivu na receptory lokalizované v předním mozku). Biotransformačními mechanismy vzniká více než dvacet biodegradabilních produktů, přičemž iniciálními rozkladnými hydrolytickými produkty jsou ftalimidoglutaramová kyselina a karboxybenzamidoglutarimid. U druhého z nich nebyl teratogenní a angiogenní účinek prokázán, u prvního ano s tím, že je „lepší“ interkalátor ve srovnání s parentním thalidomidem. Bioaktivací (či bioinaktivací) thalidomidu nebo jeho hydrolytických produktů vzniká pět metabolitů, dva z nich jsou hydroxylovány na ftalimidové struktury a tři na glutarimidové molekuly. Řada údajů naznačuje, že biotransformace thalidomidu je pro jeho teratogenní efekt nezbytná, existují však i práce, které tento princip zpochybňují. Z hlediska aplikovatelnosti na lidskou populaci není tedy dosud k dispozici dostatečně jasný průkaz o přímé souvislosti mezi teratogenitou a konkrétním thalidomidovým metabolitem. Jednoznačnější jsou údaje, že thalidomid sám, anebo některý z jeho metabolitů se specificky navazují na promotorová místa na DNA a snižují tak možnost transkripce příslušných genů. Takže lze shrnout, že teratogenní efekt je v případě thalidomidu zprostředkovan jednak inhibičním vlivem na uvolňování tumor „necrosis faktoru (TNF) α “ a jednak mechanismem interkalace do vlákna DNA. Průkazné jsou přitom interakce s purinovými, nikoliv s pyrimidinovými

mi bazemi, jde tedy o větší afinitu ke guaninu než k adeninu.

Kromě uvedeného recentnějšího trendu se pro terapeutický návrat thalidomidu vyskytly impulzy již na konci šedesátých let, a to ve spojitosti s nálezy jeho příznivého působení na „leprotické erythema nodosum“. Vzhledem k tomu, že však nebyl prokázán jeho přímý vliv na mykobakterie, došlo k této indikační registraci (FDA 1998) až na základě dalších, nepřímých efektů potvrzujících analýz.

Na závěr této záměrně polemicky pojaté úvahy snad ještě dva, tři „ideové klady“, které vyšly z thalidomidového neštěstí:

- posílení etických a morálních principů jak u předklinických teoretiků, tak v aplikovaných klinických výzkumech,
- zvýšení vědomí terapeutických rizik pro každého, kdo se ve farmakoterapeutickém výzkumu pohybuje,
- bezhraniční vědecká solidarita, která zabrzдила jakékoliv politické zneužití (malformace se vyskytovaly pouze v části západní Evropy, důvodem však nebyly meziregionální rozdíly v kvalitě předklinických lékových prověrek, ale bariérově ohraničená ekonomická dostupnost inovativních lékových novot),
- další argumentační střípek do mnohokrát tradované zkušenosti, že v nekonečné spirále poznávání je každý zásadnější pokrokový skok zpravidla provázen i různě velkou negativní daní.

„Post scriptum“

Do historie rozvoje lékové toxikologie, nastartované thalidomidem se nemálo zapsalo i Československo, když na 2. celosvětovém

farmakologickém kongresu, který se konal v létě 1963 v Praze, byly poprvé na takto širokém mezinárodním fóru sympoziálně ventilovány thalidomidové následky. Záhy na to (v roce 1963) došlo k vytvoření první toxikologické společnosti v Evropě (European Society for Study of Drug Toxicity), ze které se později vyvinul dnešní širěji koncipovaný EUROTOX. K iniciátorům patřila tehdy mezinárodně uznávaná československá farmakologická škola, takže první sjezdy evropské toxikologie s metodologickými cíli se podařilo uspořádat v Praze (1967) a v Karlových Varech (1974). Čili dlouho před vznikem mezikontinentálního OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) a dalších normativních útvarů Evropského společenství se i z podnětů našich vědeckých kruhů začaly tvořit systémy, ze kterých vzešly dnešní metodické kodexy bezpečnostních záruk v lékových výzkumech, tříděných na toxicity akutní, subchronické, chronické, na testy mutagenity, genotoxicity, karcinogenity atd. Pro literární útvar „komentářů“ je snad přípustná i takto laděná provokativní glosa vůči občasným historizujícím vše-vědátorům, podle nichž se zdá, jakoby před 17. listopadem 1989 byly tuzemské experimentální vědy (s potvrzením kategorie *experimentálních* věd v kontrastu s oblastmi společenskovědními) téměř vzduchoprázdne. Pravdou je, že objektivizující experimentální bádání nezná hranic a nálady politiků jsou mu v podstatě „šumafuk“.

prof. Dr. Jaroslav Květina, DrSc.
Heyrovského 1207, 500 03 Hradec Králové
e-mail: kvetina@uebfi.cas.cz

Literatura

1. Aragon-Ching JB, Li H, Gardner ER, Figg WD. Anticancer Drug Discov. 2007; 2: 167–174.
2. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Lancet 2004; 363: 1802–1811.
3. Gordon GB, Spielberg SP, Blake DA, Balasubramanian V. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981; 78: 2545–2548.
4. Sharma RA, Steward WP, Daines CA, Knight RD, O'Byrne KJ, Dalglish AG. Eur.J.Cancer 2006; 42: 2318–2325.
5. Stephens TD, Bunde CJW, Fillmore BJ. Biochemical Pharmacol. 2000; 59:1489–1499.
6. Zhu X, Zhang Y, Klopman G, Rosenkranz HS. Mutation Res. 1999; 425:153–167.