

# BEZPEČNOST A ÚČINNOST OTC PŘÍPRAVKŮ - KRITÉRIA PRO DISPENZACI

## TÉMA SEMINÁŘE „LÉKÁRNA 2020“

ODBORNÁ REDAKCE EDUKAFARM

**Je nepochybné, že úhelným kamenem každé léčby by měla být bezpečnost a účinnost použitého léčebného postupu. V lékárenské praxi se tento bod týká zejména poradenství při samoléčení. V odpovídajících intencích bylo proto toto téma rozebíráno v aktuálním cyklu seminářů Lékařna 2020, pořádaných společností Edukafarm.**

Podle obecně akceptovaných pravidel medicíny založené na důkazech musí být účinnost léčby prokazatelně doložena. Pacienti však obvykle takto neuvažují a za lék většinou považují každý přípravek mající konkrétní *lékovou formu*. Touto formou odměřených množství (resp. dělených lékových forem, např. tablety, kapsle, kapky) se však mohou v lékárně prezentovat dva naprosto odlišné typy produktů – léčivé přípravky a doplňky stravy. I když legislativní definice jsou odborníkům jistě dobře známé, v praxi se často do důsledků nedodržují.

### Léčivý přípravek

Látka nebo kombinace látek, mající **léčebné nebo preventivní vlastnosti** v případě onemocnění, nebo podávaná za účelem **obnovy či ovlivnění fyziologických funkcí**, nebo za účelem **stanovení diagnózy** (Zákon 378/2007 Sb.)

### Doplňky stravy

**Potraviny** s vysokým obsahem látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, vyrobené za účelem **doplnění běžné stravy** spotřebitele na úroveň **příznivě ovlivňující zdravotní stav**, podávané v malých odměřených množstvích. (Zákon 110/1997 Sb.)

## ODLIŠNÉ CESTY KE KONEČNÉMU SPOTŘEBITELI

Zatímco všechny léčivé přípravky se řídí speciálním režimem daným zákonem o léčivech (378/2007 Sb.), doplňky stravy spadají plně pod legislativu regulující problematiku potravin. Z toho vyplývají zásadní rozdíly týkající se relevantnosti a spolehlivosti prezentovaných údajů. Zatímco u *léčivých přípravků* je podmínkou uvedení na trh *registrace*, zahrnující prokázání účinnosti a bezpečnosti za definovaných podmínek, jakož i nastavení mechanismů dlouhodobého sledování bezpečnosti (farmakovigilance), *doplňky stravy* jsou na trh uváděny po *oznámení* Ministerstvu zdravotnictví, které ovšem nezahrnuje žádnou kontrolní činnost. U doplňků stravy se tak **nevyžaduje** žádné ověření účinnosti, bezpečnost se pouze **deklaruje** a neexistují žádné další mechanismy, které by sledovaly dlouhodobou bezpečnost daného produktu na trhu.

## KONTROLA JAKO ZÁKLAD BEZPEČNOSTI

Benevolence v oblasti kontrolních systémů u doplňků stravy pak často vede k jejímu zneužívání. Jak ukazují praktické zkušenosti s kontrolami po uvedení na trh, které podobně jako u ostatních potravin vykonává Státní zemědělská a potravinářská inspekce, mnoho doplňků stravy nesplňuje ani základní kvalitativní požadavky. Z přibližně 300 kontrolovaných doplňků stravy v roce 2010 se našly závady u téměř čtvrtiny...

Nemusí přitom jít pouze o „neškodné“ klamání uživatele nižším obsahem léčivé látky. Mnohem závažnější jsou kontaminace, byť neúmyslné, vznikající např. použitím nekvalitních surovin, nebo v ještě horším případě

kontaminace úmyslné. V kontrolní praxi jsou zaznamenávány i takové extrémní případy, kdy výrobce k dosažení „dobré“ účinnosti svého produktu a následného obchodního úspěchu zneužije záměrně přidávané (avšak nepřiznané) léčivé látky. Čistě bylinný doplněk stravy tak může obsahovat např. sibutramin nebo fentermin („omezení chuti k jídlu“), thyreoidní hormony („spalovače tuku“), anabolické steroidní hormony (růst svalové hmoty) nebo inhibitory fosfodiesterázy (podpora erekce). Cena a dostupnost těchto účinných látek je v současnosti zejména na asijském trhu velmi „přijatelná“. Často se dokonce používají látky, které jsou pouze deriváty registrovaných látek (nor-acetsildenafilil, aildenafilil, hydroxyhomosildenafilil), což zpočátku snižovalo možnost odhalení a postihu.

Stávající systém kontroly doplňků stravy se zdá být vůči tomuto problému poměrně málo pružným. Pro výrobce není problém deklarovat při uvedení na trh bezpečné složení, které se však následně změní, a použít levnější surovinu, nebo produkt „kontaminovat“ jinou účinnou látkou. Taktéž není problém výrobu několikrát stěhovat bez nejmenší zmínky zodpovědným úřadům. U léčivých přípravků přitom každá taková změna musí být zanesena do registrační dokumentace.

## DOPLŇKY STRAVY JSOU POTRAVINY

Léčivé přípravky i doplňky stravy mohou v mnoha případech obsahovat deklarovat stejné obsahové látky, vzhledem ke zcela odlišným kvalitativním parametrům však není možné doplňky stravy považovat za „levnější“ variantu léčivých přípravků. Doplňky stravy se proto nemohou ani odkazovat na žádné klinické zkušenosti získané při podávání registrovaných léčivých přípravků a v žádném případě se nedají považovat za „generickou“ verzi léčivých přípravků. Doplňky stravy jsou vyráběny, distribuovány i kontrolovány jako potraviny, a je proto potřeba s nimi jako s potravinami zacházet.

Je samozřejmě nepopíratelné, že i nutriční opatření může mít skutečný klinický účinek. Stejná obsahová látka má v organismu stejný účinek bez ohledu na to, jaký je skutečný legislativní statut přípravků. Nedostatek klinických informací o doplňcích stravy však vždy vyvolává otázky, na které výrobci doplňků stravy nedokážou vždy uspokojivě odpovědět: např. zda byla použita opravdu stejná obsahová látka (to platí zejména u komplexních látek biologického původu), zda byla použita adekvátní léková forma (např. enterosolventní obal u probiotik nebo systémově podávaných enzymů), nebo zda produkt obsahuje opravdu deklarované množství obsahové látky (protože neexistuje žádná kontrola před uvedením na trh ani systematická kontrola doplňků stravy na trhu).

## PRAKTICKÝ PŘÍKLAD 1 – SYSTÉMOVÁ ENZYMOTERAPIE

Na semináři byl též prezentován reálný příklad určité formy „nekalé soutěže“ doplňků stravy s registrovanými léčivými přípravky. Systémově podávané proteázy, amylázy a lipázy (tj. *systémová enzymoterapie*) představují cennou možnost zejména při léčbě lymfatických problémů, otoků, chronických zá-



nětů nebo oslabené imunity. Bohužel, v současnosti tato léčba není hrazena zdravotními pojišťovnami, a tak je pro pacienty poměrně nákladná. Nemocní proto hledají levnější alternativu a jejich potřebě se snaží vyhovět výrobci doplňků stravy, nabízející enzymatické přípravky – doplňky stravy, odkazující se na podobnost s registrovanými léčivými přípravky systémové enzymoterapie.

Jak však ukazuje **tabulka 1**, takováto analogie je zcela nepodložená. Jednotlivé přípravky obsahují neporovnatelná množství enzymů, navíc zcela odlišného původu. I když enzymy živočišného a mikrobiálního původu mohou vykazovat *in vitro* stejnou enzymatickou aktivitu, ze strukturálního hlediska se jedná o odlišné bílkoviny. Tyto látky při systémovém podání mohou mít odlišnou farmakokinetiku i farmakodynamiku, nehledě na odlišné antigenní vlastnosti, a tedy i odezvu imunitního systému. Zatímco enzymy živočišného původu (z prasečích pankreatu) vykazují vysokou podobnost s lidskými enzymy, mikrobiální enzymy jsou látky lidskému tělu cizí.

**Produkty s enzymy mikrobiálního původu se proto nemohou v žádném případě odvolávat na klinické zkušenosti se systémovou enzymoterapií využívající enzymy živočišného původu. Jejich vlastní klinická dokumentace je přitom velmi chabá. Zadáme-li do databáze medicínských publikací dotaz na deklarované účinné složky „pancreatine analogue 4X“ nebo „Serrazimes“, nenajdeme žádné relevantní publikované informace. Analogie podporující použití těchto produktů jako prostředků systémové enzymoterapie je tedy vykonstruovaná a nezakládá se na žádných důkazech. Přesto bylo možné odkazy na tento druh léčby v dokumentacích výrobců doplňků stravy nalézt. Pokud si však uvědomíme zásadní rozdíly mezi složením těchto přípravků, lze jasně vidět, nakolik jsou tato tvrzení odvázná.**

Léčivý přípravek	Doplňek stravy A	Doplňek stravy B
Pancreatin 300 Pro-tease Ph. Eur. j.	Pancreatin 10.000 ANALOG 4X USP (Aspergillus sp., Bacillus sp., Candida cylindracea)	Serrazimes®-I 10 000 IU Aspergillus oryzae Aspergillus melleus
Trypsin 360 F.I.P. j.	Proteáza 6 250 HUT (Aspergillus sp. Bacillus sp.)	Proteáza 8 000 HUT 6.0
Chymotrypsin 300 F.I.P. j.	Peptidáza 600 HUT (Aspergillus oryzae)	Proteáza 10 000 HUT 4.5
Bromelain 225 F.I.P. j.	Bromelain 22 500 PU	Proteáza 15 SAPU 3.5
Papain 90 F.I.P. j.	Papain 27 000 PU	Papain 325.000 FCCPU
Amyláza 50 F.I.P. j.	-	Amyláza 3 000 DU
Lipáza 34 F.I.P. j.	-	Lipáza 150 FIP
Rutin 50 mg	Rutin 50 mg	Bromelain 30 000 FCCPU Rutin 50 mg

**Tabulka 1:** Složení léčivých přípravků a doplňků stravy se systémově podávanými enzymy je naprosto odlišné.

PO αAMY 88	NVGVRIYVDVAVINHMCVSGAAAGTGTTC
HM αAMY 91	NVGVRI TV-----MCGNAVSAGTSSTC
BA αAMY 90	SRNVQVYG-V-L--KAGADATEDVTAVEVNPANRNQETSE
BL αAMY 92	SRDINVYG-V----KGGADATEDVTAVEVDPADRNRVISG
AO αAMY 109	ERGMVLMV-V-A--MGYDGAGSSVDYSV
PO αAMY 116	GSYCNPGNREFFPAVPYSAWD
HM αAMY 119	CSYFNPGSRDFFPAVPYSGWD
BA αAMY 130	EYQIKAWTDFRFPGRGNTYSDFKWHWHYHFDGADWDESRKI
BL αAMY 132	EHRKAWTHFHFPGRGNTYSDFKWHWHYHFDGADWDESRKL
AO αAMY 137	FKFPSSQD
PO αAMY 136	FNDGKCKTASGGIESYNBPYQVRDCQLVGLLDLALAKDYV
HM αAMY 139	FNDGKCKTSGDIENYNDATQVRDCRLSGLLDLALGKDYV
BA αAMY 170	SRIFKFRGEGKAWDEWVSSSENGNYDYLMYADVVDYDHPDVV
BL αAMY 172	NRIYKFGQ KAWDEWVSNENGYDYLMYADIDYDHPDVA
AO αAMY 145	YFHPFCFIQNYEDQTVQVEDCWLGDNTVSLPDLDTTKDVKV

**Obrázek 1:** Porovnání homologních sekvencí aminokyselin v α-amylázách různého původu. PO = prasečí pankreas, HM = lidské sliny, BA = Bacillus amyloliquefaciens, BL = Bacillus licheniformis, AO = Aspergillus oryzae

## PRAKTICKÝ PŘÍKLAD 2 – CHONDROITINSULFÁT

Chondroprotektivum chondroitinsulfát je registrováno jako léčivý přípravek, zároveň ale patří i k nejprodávanějším doplňkům stravy. Jenom na českém trhu se finanční objem prodeje těchto doplňků stravy odhadem pohybuje kolem 400 000 000 Kč ročně. Jak upozornilo několik studií (i z České republiky), zejména po stránce deklarovaného obsahu jsou zjišťovány významné nedostatky. Zajímavou však je studie sledující možnou biologickou dostupnost chondroitinsulfátu, která ukazuje, že ani přípravky se zcela shodným stanovitelným obsahem chondroitinsulfátu nemusí mít stejnou klinickou účinnost. Chondroitinsulfát je makromolekulou biologického původu a jako takový tedy nemá jednoznačně definovanou strukturu. Velikost molekulárních řetězců a různá místa sulfatace mohou biologickou aktivitu významně ovlivňovat, to však běžné analytické metody stanovení nedovedou posoudit. Jak uvádí **tabulka 2**, chondroitinsulfát z léčivého přípravku měl mnohem vyšší možnou biologickou dostupnost než chondroitinsulfáty deklarované v doplňcích stravy. Skutečnou účinnost tedy může potvrdit pouze klinická studie provedená s konkrétním produktem. Odvolávat se v tomto případě u doplňku stravy plošně na klinické studie provedené s léčivým přípravkem je tedy zcela irrelevantní.

Produkt	Koeficient permeability x 10 <sup>-6</sup> (cm/s)
A (léčivo)*	10,1
B	8,73
C	7,94
D	0,00
E	3,63
F	1,03

\* chondroitinsulfát Mv = 19 600 (95% Biolberica, USP standard)

**Tabulka 2:** Permeabilita přes modelovou membránu Caco-2 buněk (ekvivalent biologické dostupnosti) u chondroitinsulfátu z různých doplňků stravy a léčivých přípravků (Adebowale 2000).

## MŮŽE MÍT DOPLŇEK STRAVY ZDRAVOTNÍ ÚČINEK?

Zatímco léčebné použití léčivého přípravku je přesně vymezeno *indikací* v registrační dokumentaci, a jako takové je doloženo požadovaným rozsahem klinických studií, u doplňků stravy panovala až donedávna velmi benevolentní situace, která umožňovala deklarovat prakticky libovolné použití.

Velmi významnou změnu přineslo v tomto ohledu Nařízení EÚ 1924/2006, které pro doplňky stravy zavádí pojem *zdravotní tvrzení* (health claim). Jedná se o každé tvrzení, které uvádí, naznačuje nebo ze kterého vyplývá, že existuje souvislost mezi kategorií potravin, potravinou nebo některou z jejích složek a zdravím. Použití každého takového tvrzení by mělo být podle tohoto nařízení schváleno Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA), který jeho opodstatněnost vyhodnocuje na základě odborných informací. Registrace je možná obecně pro určitou látku (generické použití) nebo pro konkrétní produkt – doplněk stravy. Uplatňování tohoto nařízení by mělo jednak omezit klamavá tvrzení uváděná na doplňcích, jednak dodat váhu skutečně potvrzeným faktům. Bohužel se zatím původní záměr, publikovat seznam registrovaných zdravotních tvrzení k 31. 1. 2010, ani zdaleka nepodařilo naplnit a celý proces vyhodnocování má obrovský skluz. Principiálně se však jedná o velmi významný krok vpřed, byť zatím doprovozený realizačními nedostatky.

## ZÁVĚR

Z výše uvedeného vyplývá, proč je potřebné tak důsledně rozlišovat mezi léčivým přípravkem a doplňkem stravy i v případě podobné nebo stejné obsahové látky, a proč není možné paušálně převádět klinické zkušenosti. Slouží ke cti řady výrobců, že se snaží přijmout výrobní a kontrolní postupy farmaceutického průmyslu (Správná výrobní praxe) a tuto kvalitu garantovat, tyto faktory samy o sobě však nejsou s to nahradit chybějící klinickou evidenci. Místem doplňků stravy proto nejsou existující patologické stavy, ale pouze doplňování výživy buď při nevyvážené dietě, nebo při jednostranné zátěži organismu. Pokud přijmeme za vlastní pravidla medicíny založené na důkazech, je jakákoliv záměna léčivého přípravku za doplněk stravy nepřipustná.