

BUCHWALD PÉTER

CSODASZEREK, CSODÁS GYÓGYSZEREK



A több mint háromévi intenzív kutatómunka kísértetiesen hasonlít a Los Alamos-i atombomba előállításának forgatókönyvére, csak az eredmény lett „kissé” humánusabb.

Kőkorszaktól a kininig

■ Már az írásos emlékeinket jóval megelőző időkből is vannak bizonyítékaink, hogy a gyógyulni vágyó kőkorszaki ember is élt a természet adta lehetőségekkel, és felhasznált olyan növényi, állati vagy ásványi anyagokat, melyeknek kábító, részegítő, hashajtó, esetleg lázcsillapító hatásuk lehetett. Ennek ellenére a gyógyszerészet, az orvostudományhoz hasonlóan, évszázadokon keresztül alig változott. A kizárólag tapasztalati úton fejlődő orvoslás csak nagyon lassan hozhatott látványos eredményeket. Természetesen ebben az is közrejátszhatott, hogy a 16. századig nem a „materia medica”, hanem sokkal inkább az aranycsinálás kötötte le a természettudományokkal foglalkozók figyelmét. Ez a jó másfél évezredet tartó alkímia korszaka, amikor a bölcsek kövének előállítása került előtérbe. Erről feltételezték, hogy véglegesen nemessé képes változtatni minden fémet, meghosszabbítja az életet, örök fiatalságot és egészséget biztosít a birtoklójának. Ez történelmünknek az a korszaka, mikor az úgymond orvosok vagy az ő szerepüket betöltő borbélyok és kuruzslók – több kárt, mint hasznot hajtva – olyan kotyvalékokat használtak a gyógyítás céljára, mint a krokodilürülék, békasperma, számrápa vagy az eunuchháj. Később, a reneszánsz csodálatos korszakában, főleg Paracelsus munkásságának tulajdoníthatóan, már valami mocoogni kezd az orvostudományban is, de ez a tudományág mérhetetlenül lemarad a többi –

például a matematika vagy a csillagászat – mellett, hogy az építészetet és képzőművészetet már ne is említsük. Viszont ekkor már megjelenik az első igazán hatékony gyógyszer, a jezsuita porként ismert kinin, amit a misszionáriusok hoztak Európába. Ők figyelték meg, hogy a cinchona (kínafa) gyökerét rágó dél-amerikai indiánok nem kapják meg a maláriát. Ezt a valószínű első divatgyógyszert akkoriban egy áron árusították az arannyal.

A gyógyszeres terápia fejlődését sokáig hátráltatták a gyógyhatású szerek hatásmechanizmusát magyarázó hibás elméletek. A skót William Cullen (1712–1790) szerint a gyógyszerek elsődlegesen az idegrendszer központjában fejtik ki hatásukat, és az emberi test többi része csak mintegy parancsszóra engedelmeskedik a központ utasításainak. Nagyon érdekes, és sokáig uralkodott Samuel Thomson (1769–1843) elképzelése. Szerinte mindenfajta betegségnek az okozója egy általános betegséget előidéző ok. Ennek következtében kell léteznie egy általános, minden betegséget egyaránt gyógyító szernek is, egy modern elixírnek. Habár mint tudjuk, ilyen csodaszert még nem sikerült előállítani, de sokan ezt az elképzelést tekintik a Selye-féle stresszelmélet elődjének.

Korszakváltás

■ A Pasteur és Ehrlich munkássága fémjelezte 19. század vége és a 20. század eleji évek jelentik azt a korszakváltást, amikor a határtudományként jelentkező gyógyszerkémia felzárkózik a többi tudományág mellé. A Pasteur által kimutatott kórokozó mikroorganizmusok léte a terápiás gyógykezelést is alapjában megváltoztatta.

A huszadik században a gyógyszerek nagyon nagy egészségügyi, ipari, társadalmi és tudományos jelentőségre tettek szert. A felfejlődő modern orvostudomány segítségükkel győzte le az emberiséget megtizedelő járványokat. Megnőtt az átlagos életkor és ezen belül az aktív életévek száma. A fejlett civilizációval rendelkező ipari világban olyan magas halálozási aránnyal rendelkező betegségek váltak gyógyíthatóvá, mint a kolera, pestis, himlő, szamárköhögés, skarlát, tífusz vagy a tuberkulózis. A szifilisz és az AIDS ha teljesen gyógyíthatóvá nem is, de kezelhetővé vált. Mindez alapvetően megváltoztatta az életmódunkat.

Az első szintetikus úton előállított gyógyszer a Bayer cég terméke, az aszpirin volt (1899). A legrégebb, eredetileg lázcsillapítónak szánt készítmény ma is forgalomban van, sőt reneszánszát éli: gyulladásgátlóként és a vér alvadását megelőző szerként kiváló eredményeket lehet vele elérni.

Az első igazán áttörést jelentő szintetizált gyógyszer családot viszont a szulfamidok jelentették. Miután Pasteur bebizonyította, hogy a fertőző betegségeket mikroorganizmusok, baktériumok okozzák, és Ehrlich módszeres kutatással felfedezte a szifilisz gyógyító salvarsant (az elvégzett munka mennyiségét jellemzi, hogy csak a 606. megvizsgált vegyület bizonyult hatásosnak), a kutatók kezdtek hinni a kemoterápiában rejlő lehetőségekben. Azaz abban, hogy egy kémiai molekulával úgy lehet „bombázni” és eltalálni a baktériumot, hogy az elpusztuljon. A múlt század harmincas éveiben a münsteri egyetem tanára, a farmakológus Gerhardt Domagk (1895–1964) azzal foglalkozott, hogy vizsgálta az IG Farbenindustrie által előállított vegyületek hatását Streptococcus-szal fertőzött egereken. Szerencséjére az egyik festéknek szánt vegyület tökéletesen megvédte a különben halálos adaggal megfertőzött egereket. A vegyület szulfonamidcsoportot is tartalmazott, innen a később kifejlesztett hasonló termékek szulfamid

neve. Először 1933-ban gyógyítanak meg egy Staphilococusszal súlyosan fertőzött csecsemőt a vörös szulfamidként emlegetett Prontozillal. Az eredmény világszenzáció. Ez a gyógyszercsalád forradalmasítja a fertőző betegségek kezelését. Csak mint érdekesség: a később sikeresen alkalmazott fehér szulfamidot egy osztrák vegyész, Paul Gelmo már 1908-ban előállította. Ha akkor valakinek eszébe jut ennek gyógyhatását kipróbálni, talán csak feleannyian halnak meg az első világháborúban. A szulfamidok ma is megtalálhatók a patikákban. Az antibiotikumok megjelenése után kissé háttérbe szorultak, de mint később kiderült, velük szemben kevésbé rezisztensek a baktériumok, így akárcsak az aszpirin, ma a szulfamidok is reneszánszukat élik.

Antibiotikumok

■ Ha visszatekintünk a gyógyszerkutatás sikereire, annak ellenére, hogy olyan slágergyógyszerek is rajta vannak a listán, mint az inzulin (1922), hidrokortizon (1952), klorpromazin (1952), fentanil (1960), noretindron (1960), propranolol (1963), cimetidin (1976) vagy a fluoxetin (1987), nyugodtan állíthatjuk, hogy a pálmát az antibiotikumoknak kell odaadni. A múlt század negyvenes éveiben megjelent és rohamosan elterjedt antibiotikumok valósággal forradalmasították az élő kórokozók kiváltotta betegségek gyógykezelését. Azok a betegségek, amelyeknek kifejlődését addig csak tehetetlenül szemlélte az orvos (gondoljunk csak az agyhártyagyulladásra, tüdőgyulladásra, idült szívbelsőhártlya-gyulladásra vagy a tuberkulózisra), aránylag könnyen kezelhetőkké váltak, és halálozási statisztikájuk alaposan megjavult.

„A különböző mikroorganizmusok „békés” egymás mellett élésének – a szimbiózisnak – létezik az ellentéte: az antibiózis. Ilyenkor a létért való küzdelem jegyében az egyik mikroorganizmus el akarja pusztítani a másikat. A köztudat Alexander Flemingnek (1881–1955) tulajdonítja a penicillin felfedezését, pedig ő még nem tudott gyógyászati célra penicillint előállítani. Ő csak 1929-ben közölte, hogy észlelte egy penészféleség baktericid hatását egy kitenyésztett stafilococcus-kultúrán, ami tulajdonképpen a két mikroorganizmus antibiózisa. A gomba által termelt antibakteriális anyagot penicillinnek nevezte el és mivel azt tapasztalta, hogy semmi ártalmas hatása nincs az emberre, javasolta a terápiás kísérletek megkezdését. Igen ám, de mindez még a szulfamidok megjelenése előtt történt, amikor a baktériumok kemoterápiáját még elég szkeptikusan szemlélték a tudósok, s így Fleming kísérletei feledésbe merültek. Tíz évnek kellett eltelnie, hogy a penicillin újra a figyelem központjába kerüljön. Ekkor sikerült Howard Florey oxfordi kollektívájának a hatóanyagot tiszta amorf por formájában előállítani, és az ezzel végzett állatkísérletek óriási érdeklődést keltettek. Az időközben kitört második világháború igencsak megnövelte a gyulladásgátló és fertőzésellenes gyógyszerek iránti igényt. A szövetségesek hamarosan átlátják, hogy a penicillinkutatásnak hadászati jelentősége lehet, és a gyógyszerkutatásban még sohasem látott hihetetlen emberi és anyagi erőket mozgósítanak a vegyület szerkezetének felderítésére és az ipari előállítás kidolgozására. Angol és amerikai kutatók az összehangolt kutatás eredményeire publikációs zárlatot rendelnek el. A több mint háromévi intenzív kutatómunka kísértetiesen hasonlít a Los Alamos-i atombomba előállításának forgatókönyvére, csak az eredmény lett „kissé” humánusabb. A háború utolsó éveiben, majd az ezt követő időkből igen gyorsan elterjedt a penicillin, amit sokan a háború megnyerésé-

nek egyik döntő okaként is emlegetnek. A sikeres alkalmazást világszerte nagyarányú antibiotikumkutatás követte. Az előállított egész sor antibiotikum, (hogy közülük csak az eritromicint, tetraciklint, kloramfenikolt, oxitetraciklint említsük), úgy tűnt véglegesen megoldja a fertőző betegségek kezelését. A kezdeti igen látványos eredmények után azonban sajnos az antibiotikumok mind szélesebb alkalmazásakor, előbb csak ritkábban, majd egyre gyakrabban jelezték az orvosok, hogy a várt hatás elmaradt. Kiderült, hogy a mikroorganizmusok kezdtek úgymond hozzászokni az alkalmazott antibiotikumhoz, azaz ellenállóvá, rezisztenssé váltak. A kórokozók rezisztenciájának mechanizmusát ma már ismerjük. Ez tulajdonképpen nem más, mint a mikroorganizmus evolúciója: a fertőzéskor jelen levő baktériumok milliárdjai között lehet egy, amelyiknek az önmegismétlést szabályozó DNS struktúrájában feltehetően olyan spontán mutáció áll be, ami miatt reá nem hat az egyébként őt elpusztító antibiotikum. Az érzékeny baktériumok milliárdjai elpusztulnak ugyan, de az az egy túlélő egyed tovább szaporodva most már ellenálló utódokat fog létrehozni, amelyek a szervezetből kijutva rezisztens járványokat indíthatnak el. A közhiedelemtől eltérően tehát nem a beteg szokik hozzá az antibiotikumhoz, hanem a betegséget okozó baktérium. A sokszor fölöslegesen alkalmazott antibiotikum csak azért káros, mert elősegíti a kórokozók rezisztenciáját. Szerencsére ez a rezisztencia általában antibiotikum specifikus, tehát a baktériumtörzs csak egy bizonyos antibiotikummal szemben ellenálló. Így a járvány egy másik antibiotikum alkalmazásával leküzdhető. Ezért kell a legcélszerűbb antibiotikumot antibiogram segítségével kiválasztani, és ezért kell több mint hetven évvel a penicillin ipari előállítása után is folytatni az antibiotikum-kutatást. Gyógyszerkincsünk talán legértékesebb képviselőit próbálják így megmenteni a kutatók a terápia számára.

A kemoterápia kifejlesztése mellett a 20. század, amelyet joggal tartanak a gyógyszerkutatás aranykorának, még számos más területen is ért el nagyszerű eredményeket. A már említettek mellett olyan fontos gyógyszerkategóriák, mint a vitaminok, hormonok, nyugtatók, fájdalomcsillapítók, a szív- és érrendszeri megbetegedések gyógyszerei vagy a tulajdonképpen gyógyszernek nem tekinthető hormonalapú fogamzásgátlók mind a múlt században elvégzett rendszeres és módszeres kutatásnak köszönhetik megjelenésüket. Úgy tűnt, hogy az emberiségnek előbb-utóbb sikerül majd nem minden betegségre vagy kóros elváltozásra megtalálnia a megfelelő remediumot. Ez a sikeres folyamat viszont a század utolsó két-három évtizedében érezhetően lelassult. Ezért jobb, ha a fentebbi mondatban sokkal inkább a majdnem szóra és nem a mindenre tesszük a hangsúlyt. Az eredmények csökkenése mindenekelőtt a mérhetetlenül megnőtt kutatási költségeknek tulajdonítható. Egy hatékony, toxicitásmentes és minimális mellékhatással rendelkező új termék törzskönyvezésének költségvetése milliárd dolláros nagyságrendű, és jóformán csak egy úrhajózási projekt költségeivel hasonlítható össze, amit az egyre nehezebb szabályzati előírások betarthatósága okoz. Egy valódi haladást jelentő új termék piacra dobása minimum tizenöt év kutatást és több tízezer oldal dokumentáció elkészítését igényli.

A contergantragédia és a kutatás

■ A gyógyszergyártást és -kutatást irányító és ellenőrző nemzeti és nemzetközi szervek az ismert contergantragédia óta szigorították meg ennyire egy-egy új gyógyszer bevezetésének engedélyezését. A múlt század hatvanas éveinek ele-

jén a német Grünenthal cég által előállított thalidomide vagy más néven contergan nevű, szedatív hatású, a terhes nők hányási ingerének csökkentésére szánt készítményéről kiderült, hogy azok a nők, akik ezt terhességük első három hónapjában használták, olyan torz újszülötteknek adtak életet, akiknek végtagjaik helyett csak ujjak nőttek ki a vállukból (phocomeliának, főkavétaguságnak nevezett rendellenesség). A mintegy tízezer contergansérült újszülött annak „köszönhette” nyomorúságát, hogy a kötelező klinikai vizsgálatokat állapotos nőknél nem végezték el. Igaz, ez akkor még nem is volt szokásos eljárás. Úgy látszik, nemcsak híres, hanem hírhedt gyógyszereket is lehetett előállítani! Az óriási felháborodást okozó tragédia és évekig elhúzódó per óta a klinikai vizsgálatokon kötelező az új szerek teratogén (magzatkárosító) hatásának a vizsgálata is. Drákói szigorítás lett a következmény, olyannyira drákói, hogy sok szakember szerint ez már keményen hátráltatja az új gyógyszerek utáni kutatást. Valóban, azóta az igazán eredményes kutatást már csak a mamutcégek laboratóriumai engedhetik meg maguknak, vagy például a rákkutatást nemzetközi összefogást is jelentő csapatmunkában végzik. Az utóbbi években nagyon kevés olyan gyógyszer került forgalomba, amelyik megterítette a kutatására szánt összegeket, természetesen beszámítva a sikertelen kísérletek ráfordításait is. Az egyik ilyen reális hasznot hozó termék a férfi potenciát növelő viagra volt.

Amint az már az eddigiekből is kiderülhetett, az új, hatékony gyógyszerek utáni kutatás távolról sem egy lezárt folyamat. Az influenza, a daganatos betegségek, a multiplex sclerosis, az Alzheimer- és a Parkinson-kór meg még jó pár betegség ma is várja sikeres gyógyszerét. A fejlődő világ gyógyszerellátása még mindig siralmas, és a megnőtt átlagos életkor következtében elidősödött társadalom gyógyszerfogyasztása ugrásszerűen az egekbe szökött. A megoldásra váró jogos igények kielégítése a kutatással foglalkozó tudósokra vár.

„Két nap alatt...”

■ Amíg lesznek olyan betegségek, melyeknek teljes gyógyítására még nincs a patikákban megfelelő szer (rák, sclerosis multiplex, izomsorvadás stb.), a gyógyulni vágyó beteg vagy hozzátartozója kapva kap minden gyógyítással kecsegtető szer után, lett légyen annak eredete bármennyire is kétes. „Kizárólag természetes anyagból készült, ősi, esetleg keleti országokban évszázadok óta sikeresen alkalmazott olyan szer, amelyik két nap alatt meggyógyította azt, akiről az orvosok már teljesen lemondtak” – szól általában a csodaszert hirdető reklám. Távol áll tőlem, hogy megkérdőjelezzem a jobbára csak táplálékkiegészítőként engedélyezett, természetgyógyászok által forgalmazott készítmények létjogosultságát és/vagy hasznát, de azért jó egy-két dolgot figyelembe venni. A „kizárólag természetes anyagból készült” címke pusztán tényközlő és nem minőséget jelző megállapítás. Tudjuk, hogy van rendkívül mérgező, természetben található gomba vagy növény. Továbbá a legtöbb ismert, ma szintetikus előállított gyógyszert úgy nyerték, hogy egy gyógyhatású természetes anyagból kivonták az aktív hatóanyagot, amit a megfelelő szerkezetfeltárás után most már szintetikus úton is előállítottak. Ezt a tiszta anyagot sokkal pontosabban lehet adagolni, mint a számtalan mellékterméket is tartalmazó növényt vagy annak kivonatát. Az „ősi” vagy „évszázadok óta használt” jelzős szerkezet, bár nem kizáró jellegű, de nem is biztosíték a hatékonyságra. A Samuel Hahnemann (1755–1843) által alkalmazott homeopátiás gyógyszereket – velük sűrűn találkozhatunk ma is a patikák-

ban –, bár még nem vonták ki a forgalomból, de a WHO (Egészségügyi Világszervezet) felhívta a figyelmet arra, hogy ezek a végtelen hígításban alkalmazott szerek hatékonysága semmivel sem több a placebóénál.

Az, hogy valaki, akinek sorsáról már lemondtak az orvosok, csodával határos módon meggyógyul, egyáltalán nem ritka jelenség. Csak az nem biztos, hogy az alkalmazott csodaszertől. Tudjuk, hogy a betegségek egy része olyan természetű, hogy sokszor a puszta ágynyugalom vagy a kórházi környezet, esetleg pszichés hatások már önmagukban javulást, sőt gyógyulást okozhatnak. A gyógyszerek hatékonyságának egzakt, számokban kifejezhető meghatározására a klinikai vizsgálatok második fázisában megvannak a jól kidolgozott eljárások. Ez pár száz betegen történik, akiket véletlen besorolásos (randomizált) módszerrel lehetőleg azonos összetételű csoportokba osztanak. A kezelték csoportjában lévők kapják a vizsgálandó új gyógyszert, a kontrollcsoportosak a placebót (latinul azt jelenti: tetszeni fogok, ez úgynevezett látszatgyógyszer, kinézésre pont olyan, mint a megvizsgálandó gyógyszer, csak nincs benne hatóanyag). Sem a betegek, sem a kísérletet irányító orvos (kettős vakpróba), de sokszor még a szereket kiosztó segédszemélyzet sem (hármass vakpróba) tudja, ki mit kapott. A placebó célja a pszichés hatás kiszűrése. A gyógyítás mértékét számszerűen, általában százalékban szokás megadni.

Annak ellenére, hogy tízezer molekulából jó esetben is csak egy jöhet számításba a gyógyszerkutatók szempontjából, a még hátralevő feladatok megoldásában nagyon sokat segíthet a modern számítógépes gyógyszertervezés (az amerikai egyetemeken már külön tantárgyként tanított drug design), a könnyen hozzáférhető digitalizált szakirodalom és a gyógyszeriparban még mindig meglévő, ha nem is éppen bőséges pénzforrás.

