



*Buchwald  
Péter*

*Bodor  
A. András*

**A GYÓGYNÖVÉNYEKTŐL  
A MEGTERVEZETT  
GYÓGYSZEREKIG**

*dacia könyvkiadó*





**Buchwald Péter - Bodor A. András**

**A GYÓGYNÖVÉNYEKTŐL A MEGTERVEZETT GYÓGYSZEREKIG**

**(A gyógyszerkutatás múltja, jelene és lehetőségei)**

DACIA KÖNYVKIADÓ

KOLOZSVÁR-NAPOCA 1981

Szaklektor: dr. FEY LAJOS

Az ábrákat MAKSAJ ÁDÁMNÉ rajzolta

## BEVEZETÉS

Jóllehet a gyógyszeres terápia messze visszanyúlik a történelem előtti időkbe, gyógyszergyártásról és tudatos gyógyszerkutatásról csak mintegy száz éve beszélhetünk.

Évszázadokon keresztül a gyógyszerészet tapasztalati úton fejlődött. Egy-egy új növényi, állati vagy ásványi eredetű gyógyhatású szer felhasználására legtöbbször a véletlen megfigyelések szolgáltatták a kiindulópontot. Ezen az empirikus úton haladva alakult ki - előbb lassú, majd mindinkább gyorsuló fejlődéssel - a tudományos megalapozottságú gyógyszerészet.

Századunkban, különösen az utolsó negyven-ötven évben, a gyógyszer nagyon nagy egészségügyi, ipari, társadalmi és tudományos jelentőségre tett szert.

A modern orvostudomány a gyógyszerek segítségével győzte le az emberiséget tizedelő járványokat. Az átlagos életkor megnövekedésében, a civilizáció és a racionális életmód kialakulása mellett, kétségtelenül a hatékony gyógyszereknek volt a legnagyobb szerepük. Az antibiotikumok, vitaminok, hormonok és a XX. század többi nagy felfedezései ma már olyan betegségek esetében is sikerrel alkalmazhatók, amelyeknek kialakulását és pusztító hatását sokáig csak tehetetlenül szemléltük. Korunk emberét a születéstől a halálig állandóan kísérik a gyógyszerek.

Új gyógyszerek felfedezésében a véletlen szerepét egyre inkább a tervszerű és tudatos kutatómunka vette át.

A szerves kémia, valamint a farmakológia fejlődése lehetővé tette, hogy módszeres biológiai szűrővizsgálatokkal új vegyületek ezreiből válasszuk ki a leghatékonyabbakat. Az így kialakult, immáron klasszikusnak számító gyógyszerkutatás általános módszere az lett, hogy a potenciális gyógyszerként elképzelhető új vegyületeket a terápia legkülönbözőbb területén farmakológiai kísérletekkel biológiai szűrővizsgálatoknak vetik alá. Ez a tulajdonképpen próba-szerencse módszer nagyon sok értékes gyógyszert adott az emberiségnek.

Az utóbbi két évtizedben azonban egyre több jel mutatott arra, hogy a gyógyszerkutatásban új helyzet alakult ki. Az előállított új vegyületek nagy száma, a farmakológiai kísérletek idő- és költségigénye, a gyógyszerbiztonsági előírások megszigorítása azt eredményezte, hogy egyre több megvizsgált vegyületből egyre kevesebb gyógyszer született. Ez pedig már a hagyományos gyógyszerkutatás beszűkülésének az előjele.

Pedig talán soha nem volt nagyobb szükség eredményes gyógyszerkutatásra, mint manapság!



A vírusfertőzésekre és a daganatos megbetegedések kezelésére még mindig nem rendelkezünk hatékony gyógyszerekkel. A megnövekedett átlagos életkorból adódó új demográfiai helyzet - a társadalom, úgymond, "előregedése" - nagyon megnövelte az úgynevezett elhasználódási betegségekben szenvedők számát, s ezen a területen még nagy a gyógyszerészet adóssága. Számos, már jól bevált gyógyszernek idővel csökkent a hatékonysága. Például, a baktériumok rezisztenciája miatt állandóan új antibiotikumokat kell előállítani.

Ezeket a nagyon sok irányból jelentkező igényeket a gyógyszerkutatás már csak nagyon nehezen tudja kielégíteni a jelenlegi módszereivel. Érezhetően fordulópontra van szükség!

Az új szemlélet már kialakult: ahhoz, hogy a gyógyszerkutatás előbbre léphessen, elsősorban a testvértudományok (élettan, biokémia, molekuláris biológia és farmakológia, biofizika stb.) alap kutatásainak eredményeire van szükség. A normális és patológiás életfolyamatok molekuláris szinten történő megismerése, a sejt élettevékenységének pontos feltárása, a gyógyszerek hatásmechanizmusának egzakt ismerete, a gyógyszer-receptorok szerkezetének feltárása, a gyógyszer-receptor kapcsolat tisztázása, és még sok más ehhez hasonló kérdés megválaszolása, minden bizonnyal egy-egy határkő lesz a modern gyógyszerkutatásban. E válaszok ismeretében valószínűleg kizárhatjuk majd a véletlent a tudományos kutatásból, de legalábbis csökkenthetjük a szerepét. Ekkor, és csak ekkor lehet majd egy tetszőleges gyógyszer kémiai szerkezetét előre megtervezni.

Ez az idő talán nincs is olyan messze. Az elért eredmények biztatóak, és a célt már ismerjük. A tudományos kutatás szakemberei addig sem pihennek. Számukra mindig időszerű a mottó: *INVESTIGARE NECESSE EST PRO VITA.*

## I. A MÚLT

### A GYÓGYFÜVEKTŐL A SZINTETIKUS GYÓGYSZEREKIG

#### Varázslók és varázsszerek

Feltehetően már a kőkorszaki ember is találkozott olyan növényi vagy állati eredetű anyagokkal, amelyeknek kábító, izgató, részegítő esetleg hánytató, hashajtó vagy lázcsillapító hatását észrevette és fel is használta.

A véletlen, alkalmi megfigyelések idővel olyan tudatos alkalmazássá váltak, amelyet javító módosítások követtek. A gyakorlat jól ismert történelmi útja ez, amely a kőkorszakban, de még az ókorban és a középkorban is igen lassú folyamatú. Ennek egyik oka bizonyára az, hogy a gyógyításhoz is igen sok obskúrus és misztikus képzet kötődött. A természetfölöttinek hitt betegségekől elsősorban olyan misztikus, babonás eljárásokkal, varázslásokkal próbáltak megszabadulni, melyekben a tényleges gyógyításnak vagy a gyógyszereknek csak másodlagos szerep juthatott. Ha pedig valamelyik varázsló vagy orvosságos ember igazán használható tapasztalatra tett szert, akkor titkát féltve őrizte, s tudományát csak halála közeledtével volt hajlandó átadni, rendszerint valamelyik családtagjának. Rendszeres gyakorlat ez ma is a primitív körülmények között élő törzseknél.

Hogy mikortól számíthatjuk a tulajdonképpeni gyógyszeres gyógykezelés kezdetét, azt nagyon nehéz megállapítani. Már írásos emlékeinket jóval megelőző időkből is vannak bizonyítékaink, hogy a gyógyulni kívánó ember élt a természet adta lehetőségekkel.

A különböző ókori civilizációkból híres növénynévjegyzékek maradtak fenn. Egy az i.e. harmadik évezredre tehető kínai császári növénynévjegyzékben már olyan lázcsillapító és serkentő hatású növények is találhatók, amelyekben jó ötezer év múltán ténylegesen kimutatták a megfelelő tulajdonságú alkaloidákat.

Valószínű szintén az ősidőig nyúlik vissza ezeknek a növényi eredetű hatóanyagoknak valamilyen primitív formában történő kivonása is, valamiféle kezdete a gyógyszer készítésének, a gyógyszerészetnek.

Az ókori egyiptomiak ismerik a bebalzsamozás titkát. Egészen csodálatos, hogy pusztán tapasztalati úton, vegytani ismeretek hiányában milyen tökélyre vitték ezt a mesterséget. A papyrusz leletekből megállapítható, hogy orvosi célokra több mint ötven gyógynövényt használtak, ha nem is mindig helyesen, de következetesen; méghozzá nemcsak mint főzeteket,



hanem ólomfehér és más vegyszerek segítségével már flastromokat és kenőcsöket is készítettek. Az állatvilágból különböző belső szerveket és váladékokat használtak gyógyításra, például egyes állatok szívét, máját, epéjét, véréit, ürüléküket vagy éppenséggel a kígyómérget. Az egyiptomi papok és orvosok gyógyszer-tárában már megjelennek az ásványi anyagok is. Tudjuk, hogy használtak több rézvegyületet és ismerték a szódát. Eljárásaik fejlettségére jellemző, hogy desztillálással már növényi kivonatokat is tudtak készíteni.

A berlini múzeum hatalmas egyiptomi gyűjteményében megtekinthető egy i.e. 2000 körül élt egyiptomi uralkodó kézi vagy házi patikája. A dugóval lezárt alabástrom edénykéik egynémelyekében még ma is ott láthatók a szárított gyökerek. A szerek egy része nem annyira a gyógyítást, mint inkább a szépítést szolgálhatta. A szép számú szemöldökfesték miatt a gyűjteményt valamelyik királynőnek tulajdonítják. Az Amerikát bekalandozó konkvisztádorok beszámolnak arról, hogy az ottani indiánok a "cinchona" (kínafa) gyökerét rágják ha mocsárlázban szenvednek. Az 1800-as évek elején valóban e növényből izolálják a kinint, a malária első hatásos ellenszerét.

### **Az ókor gyógyászai és gyógyszerei**

Az ókori görögök és rómaiak koráról már lényegesen többet és főleg biztosabban tudunk. Náluk a szellemi tudományok igen magas színvonalat értek el. Elég, ha filozófiájukra, irodalmukra, művészetükre vagy geometriájukra gondolunk. Ehhez viszonyítva természettudományos ismereteik és gyakorlatuk igen elmaradottnak tűnik. Ez az anomália talán azzal magyarázható, hogy a megélhetés gondjai alól nagyjából felszabadult ókori előkelőségeknek sokkal több érzékük és főleg több hajlandóságuk volt a spekulatív, elméleti tudományok iránt. A gyakorlati tapasztalatot feltételező, kísérletezést igénylő természettudományokat lenézték, méltóságon alulinak tekintették. Ha pedig valaki mégis természettudományos gondolkodásra adta a fejét, úgy ezt szó szerint kell értelmezni, mert jobbára csak teorizáltak ezen a téren is. Elméleteket gyártottak az anyag szerkezetéről, az emberi test összetételéről, magyarázni próbálták a természeti jelenségeket, a csillagok mozgását. Elméleteiknek nem sok közük volt a valósághoz. Következtetéseiket nem előzte meg alapos kísérletezés, nem a gyakorlati tapasztalatok általánosításából vontak le őket. Elképzeléseik gyakran ködösek, misztikusak voltak, de munkásságuknak mégis volt egy igen jelentős haszna: elindították az emberi gondolkodást a természettudományok irányába. Alapproblémákat vetettek fel, és nagyszerűen tudtak kérdezni. Mi az anyag, és milyen alkat-részekből áll? Mi az egészség

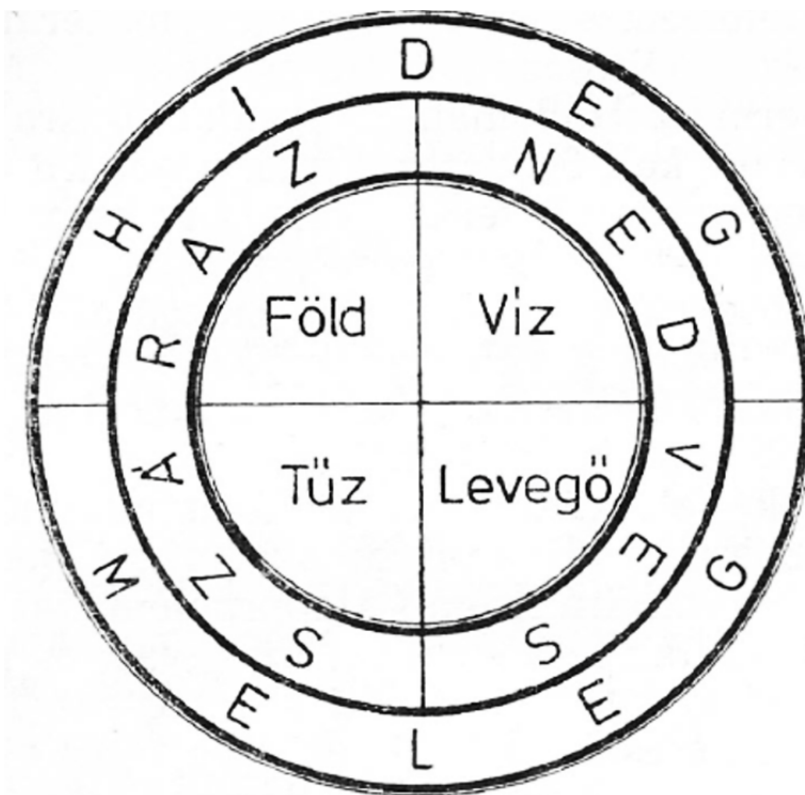
és mi a betegség? Többek között ilyen kérdésekre keresték a feleletet, és a felvetett problémáik közül nem egy máig is megválaszolatlan.

Az ókor leghíresebb orvosa *Galénusz* (131-201). Felfogása és tevékenysége az egész korra jellemző. A császárkori Róma e jeles tudósa a kisázsiai Pergamon városában született, tehát görög származású. Mindmáig „galénuszi készítményeknek” vagy „galenikumoknak” nevezzük a nem vegyi reakciókkal, hanem egyszerű fizikai vagy mechanikai műveletekkel (keverés, eldörzsölés, főzés vagy extrahálás stb.) előállított szirupokat, kenőcsöket, pirulákat vagy tablettákat.

Elmélete szerint az emberi szervezet négyféle minőség különböző kombinációjából tevődik össze. A négy minőség tulajdonképpen megegyezik az arisztotelészi négy ősi vagy elemi tulajdonsággal. Ezek a meleg, a hideg, a száraz és a nedves. Arisztotelész e négy elemi tulajdonságból származtatja a négy őselemet: a hideg a szárazzal keveredve szolgáltatja a földet, a meleg és a nedvesség a levegőt, stb.

Galénusz e négy minőség keveredéséből vezeti le az egészség és a betegség fogalmát. Egész egyszerűen: ha ezen minőségek keveredési aránya megfelelő, az emberi test egészséges, ha az egyensúly megbomlik, a test megbetegszik. Túlságosan meleg vagy hideg lesz, túl szárazzá vagy túl nedvessé válik; tehát a gyógyszereket ennek megfelelően kell alkalmazni, azaz: ha túl kiszáradt a test, akkor valamilyen nedves gyógyszert, ha túl felmelegedett, akkor valami hideget, tehát a kóros állapotot jellemző minőséggel szemben mindig az ellenkező hatású szert kell alkalmazni (*Contraria contrariis curantur*).





1. ábra. A négy arisztotelészi őselem származtatása

Szent meggyőződése volt, hogy a természetben található gyógyfüvek az ember egészségéhez szükséges összes komponenst tartalmazzák. Tehát a gyógyfüvek jól megválasztott keveréke minden elképzelhető betegség ellen orvosság. Persze, csak éppen hogy „jól” kell kiválogatni a füveket és a „legmegfelelőbbben” kell összekeverni őket! Ha történetesen az előírt orvosság nem hatott, akkor vagy nem volt jó a keverés aránya, vagy még hiányzott egy-két fű az éppen szükséges hatvanból. Így aztán minden kudarc esetére megvolt a kiskapu, s a galénuszi tanítás rendíthetetlenül fennmaradt sok évszázadon át. Galénusz valóban a legjobb receptet adta, évszázadokra érvényes receptet, de nem gyógyhatású főzetek készítésére, hanem a filozófiai és természettudományos spekulációk gyártására.

Galénusz nagy hatással volt mind kortársaira, mind az elkövetkező századokra. Tekintélyére jellemző, hogy korának összegyűjtött ismeretei mint az ő tanításai maradtak ránk. Bár ne maradtak volna! Ugyanis az ő tanítását is utolérte a többi ókori bölcselő (Arisztotelész, Plinius) műveinek sorsa: dogmává merevedett, mégpedig jó másfél évezredre. A középkorban abszolút tekintélynek fogadták el, és így műveiben még kételkedni sem volt szabad.

## **A bölcsek köve és a „materia medica”**

Nem is igen történik semmi érdemleges az orvosi vegytanban egészen az 1500-as évekig. Igaz, ebben az is közrejátszott, hogy ezekben az évszázadokban nem a „materia medica”, hanem az arany kötötte le a természettudományokkal foglalkozók figyelmét. A tudománytörténetben ez az aranycsinálás, az alkémia kora.

Arisztotelész szerint - amint már jeleztük - minden anyag a négy őselem különböző kombinációjából keletkezett, s az őselemek tulajdonságainak megfelelő változtatásával és keveredésük arányával az egyik anyag átalakítható a másikká. Ezt a lehetőséget számos megfigyelés is alátámasztani látszott. Gondoljunk csak arra, hogy ha valaki annak idején vörösrézhez cinket olvasztott, akkor egy sárga színű, teljesen új tulajdonságokkal rendelkező fémeket kapott. Ma már tudjuk, hogy ez az új „fém” ötvözet: a sárgaréz, amelyben változatlanul jelen van a cink is, a réz is. De honnan tudhattak volna az ötvözetéről azok, akik még az elemek és a vegyületek fogalmát sem ismerték? Nyilván szemükben a cink és a réz egy új fémmé alakult. Ezen a szinten kézenfekvő volt, hogy meg kell próbálni aranyat csinálni!

Az arany mindig kíváncsú kincs volt. Áhítása nagy mozgató rugó! Az arany hosszú pályafutása során először és talán utoljára, nagyot lendített az emberiség kultúrtörténetén: megalapozott egy új tudományt, a kísérleti vegytant. Az alkémia ugyan még nem kísérleti vegytan, de az alkímisták, a tudományok történetében először, kísérletek egész sorát végzik el egy határozott cél érdekében. Évszázadokon keresztül tapasztalatokat gyűjtenek, ezeket rendszerezik, és a felhalmozott ismereteket továbbadják a tanítványoknak. A kitűzött célt - az aranycsinálást - nem érik el soha, de ez a kor nem annyira a szélhámosok kora, mint inkább a természettudományok kezdetéé.

Az aranycsinálás gondolata időszámításunk első évszázadaiban merült fel először, valószínű Egyiptomban. Egyiptom régi neve az új birodalom nyelvén Chema. Az „aranycsinálás mestersége” innen terjedt el más országokba, ezért nevezték ezt az ősi vegyészkedést egyiptominak, azaz latinosan kémiának. Az arabok, ahol az aranycsinálás szintén nagyon hamar az érdeklődés középpontjába kerül, a „chema” szó elé az „al” arab névelőt helyezték, innen az elnevezés: alkémia. Ezen a néven válik ismertté az aranycsinálás tudománya Európában is.

Jó másfél évezreden keresztül tartott az alkémia korszaka. Több ezer alkímista próbálkozott az aranykészítéssel. Előállítottak számtalan vegyületet, értékes anyagot, például *J. F. Böttger* (1685-1719) a Kínában már régóta ismert porcelánkészítést fedezi fel kárpótlásul az arany



helyett. Más alkimisták a századok folyamán kidolgoztak egy sereg kémiai eljárást (pl. a desztillálást, bepárlást, kristályosítást stb.), rájöttek bizonyos összefüggésekre, törvényszerűségekre, csak éppen aranyat nem tudtak előállítani soha. De aranynál többet ért, hogy lerakták a kémia alapköveit.

Az alkimisták a XVI. századig - a jatrokémia megjelenéséig - a gyógyszerek készítését nem tartották feladatuknak. Számukra az egyetlen és legfőbb cél: megtalálni a „bölcsek kövét”. Ez az a csodaszer, amely lehetővé teszi az aranycsinálást, a nem nemes fémek átalakítását nemessé. Hitték, hogy ha ennek birtokába jutnak, többé nem lesz szükség semminemű gyógyhatású szerre, mert a bölcsek köve egyben az örök egészség, az örök fiatalság, az örök élet forrása lesz.

*Géber* (702-765), eredeti nevén *Dzsafar-al-Sofi*, arab származású alkimista, aki a sevillai arab főiskolán tanított, medicinának nevezi azokat a közvetítő anyagokat, melyek a fémek átalakulását előidézik. Ő a medicinának három fokozatát különbözteti meg. Elsőfokú medicinák azok, amelyek változásokat idéznek ugyan elő a nem nemes fémeken, de ezek a változások nem maradandóak; másodfokúak a tartós változást előidézők; míg a harmadfokú a tulajdonképpen, az igazi medicina. Csak ez képes véglegesen nemessé változtatni a fémeket, ilyen csak egy van, s ez a „bölcsek köve”. Maga Géber „csak” ennyit várt e medicináktól, az élet meghosszabbítását, az örök egészséget és fiatalságot csak később, tanítványai tulajdonítják a „bölcsek kövének”.

A korszak igazi nagy tudósai is, mint például *Albertus Magnus* (1193?-1280) vagy *Roger Bacon* (1214-1294), szentül hittek a „bölcsek kövének” csodatevő hatásában. Természetes tehát, hogy minden erejükkel azon fáradoztak, hogy megtalálják ezt az univerzális gyógyszert, az életelixírt. Az „egyszerű”, hétköznapi betegségek gyógyszereinek megkeresésével nem foglalkoztak az alkimisták. Azoknak nem is igen volt akkoriban gyógyszerük. Kevéske iróniával ugyan, de nyugodt lelkiismerettel megállapíthatjuk, hogy e korszak leghatékonyabb „gyógyszere” valószínű a kézrátétel lehetett. Ez legalább megfelelt a hippokratészi kívánalmaknak: „*primum non nocere*”, azaz ártani nem ártott. S ha a beteg hitt is a módszer gyógyító erejében, talán néha még meg is gyógyult tőle. Ez volna a pszicho-terápia kezdete?

A sok kudarc, több ezer év meddő fáradozása, lassan új irányba tereli a vegytan művelőinek a figyelmét. A XVI. századtól kezdve már a jatrokémia korszakáról beszélhetünk. Ebben az új korszakban a vegytan az orvostudomány segédtudományává válik, és célkitűzése az emberi szervezetben lejátszódó jelenségek magyarázata és a megfelelő gyógyszerek készítése.

## A jatrokémia kora

Ez a kor a reneszánsz csodálatos korszaka volt, ami a kémia tudományának is nagyon kedvezett.

A könyvnyomtatás lehetővé teszi az addigi ismeretek mind szélesebb körben való elterjedését. Az Újvilág felfedezése a hajózásra; a hajózás a csillagászatra, ez utóbbi pedig a matematikára és a fizikára tereli a figyelmet. Ezek gyakorlati tudományok, s így a skolasztika és a teológia háttérbe szorul. Descartes elveti a kételkedés magját. Semmi sem nyilvánvaló többé, mindent bizonyítani kell! Ez a szellem a természettudományok egész sorát indítja el a mai napig is tartó fejlődésük útján.

Kezdetben a jatrokémia természetesen összefonódik az alkémiával, de az előállított vegyületeket és kidolgozott eljárásokat most már az orvosok próbálják hasznosítani. Az orvosok tudományosan képzett, egyetemet végzett emberek, ami szintén hozzájárul a kémia fejlődéséhez. Az évszázadok alatt használt gyógyszerek egyike-másika hatásosnak mutatkozott, ami természetesen fokozta a keresletet irántuk.

A Dél-Amerikában honos cinchona (kínafa) kérgéből kinyert kinint a misszionáriusok áthozták Európába. Innen ered akkori neve: „jezsuita por”. Ezt a valószínű első divatgyógyszert akkoriban egy áron árúsították az arannyal.

Érdemessé vált vegyszereket gyártani! Érdemes volt a keresett anyagokat minél olcsóbban előállítani, és érdemes lett új, egyszerűbb, gazdaságosabb eljárásokat kidolgozni. Ezek a törekvések már a kémiai technológia, a vegyipar első lépéseit jelentik.

Az orvosi vegytan, a jatrokémia megalapítója *Paracelsus* (1493-1541). Bövérű, szenvedélyes, paradox módon „rendkívül tipikusnak” mondható reneszánsz ember ez a jeles férfiú. Érdemes teljes nevét leírni, mert önála még ez is rendkívüli: Philippus Aureolus Theophrastus Paracelsus Bombastus von Hohenheim. Harminchárom évesen már a bázeli főiskolán a természettudományok és az orvostan tanára és egyben városi főorvos. Újító szellemére jellemző, hogy míg addig Európa minden főiskoláján a latin volt a tanítás nyelve, ő anyanyelvén, tehát németül tartotta az óráit.

Paracelsus határozottan állást foglalt amellett, hogy a vegytan célja nem az aranycsinálás. Ő a megfogalmazója a jatrokémia célkitűzéseinek: az emberi életet, az egészséget kell közvetlenül befolyásolni mesterségesen előállított gyógyszerekkel. Nagy reformatori tett volt ez abban az

időben, hiszen addig jobbra csak természetes eredetű növényi, állati, esetleg ásványi szereket alkalmaztak a gyógyászatban. Orvostudományi felfogása és az emberi testről alkotott elképzelése szintén újszerű volt. Természetes, hogy mai szemmel Paracelsus tanítása is naiv és kezdetleges, de kétségtelen érdeme, hogy megpróbálta lehámozni a tudományról a misztikumot. Ok-okozati összefüggéseket keres, anyagi, materialista nézeteket vall ezen a téren is.

Szerinte, mint minden a természetben, az emberi test is higanyból, kénből és sóból tevődik össze. Meg kell jegyeznünk, hogy önála e három elnevezés nem azonos ezek mai megfelelőivel. Paracelsusnál a higany, a kén és a só az anyag különböző minőségi állapotát jelentik, tehát inkább szimbolikus értelmük van! A kén az éghetőség principiuma, a higany a folyékonyságé, a só meg a tűzállóságé. Az emberi test minden részének megvan a maga sajátos higánya, kénje és sója. E három anyag megfelelő aránya és minősége eredményezi az egészséget, az arány meg bomlása vagy a minőségek megromlása pedig a betegséget. Minden betegségnél az egyik vagy másik elem túlsúlyba kerül vagy kiválasztódik. A kén túlzott mennyisége okozza például a lázat és pestist, a sóé a hasmenést vagy a vízkórt, a fölösleges higany pedig a lelki lehangoltságot és a bénulásokat. Orvosságait - mesterségesen előállított szereit - ennek az elképzelésnek megfelelően alkalmazta. Javallott szereik között megtalálhatók a különböző antimon- és higany sók, a kéntej, ólomkészítmények, vasvegyületek, sőt még az arzén is.

Paracelsus gyökeresen új tanítása és a nem természetes eredetű gyógyszerek alkalmazása a kortársak igen heves ellenkezését váltotta ki. Ellenfelei sűrűn próbálták cáfolni, és igen gyakran gyalázták. Paracelsus sem maradt adós. Ha vitatkozott, rendszerint ő is útszéli hangot használt. A tudományos viták hangneme már akkor sem volt bájtársalgás... Rengeteget utazott - állítólag még Erdélybe is eljutott -, és utazásai során fennen hirdette és dicsérte gyógyszereit. Érvei nem maradtak teljesen visszhangtalanul, mert a mesterségesen előállított gyógyszerek alkalmazása egyre jobban terjedt. Neki, valamint tanítványainak köszönhetően nagyot fejlődött a gyógyszerkéemia. Agricola (1494-1555), Van Helmont (1577-1644), valamint a többi nagy jatrokémikus munkásságának következtében ebben a korban már kémiaiilag tiszta vegyületeket tudnak előállítani. A gyógyhatású növényekből kezdik kivonni a hatóanyagokat, majd ezeket izolálják, elválasztják és tisztítják. Mindezek lehetővé teszik a gyógyszerek adagolását, tehát az orvosságok pontosan megmért adagokban való alkalmazását. Az orvosok így felfigyelhetnek az alkalmazott gyógyszerek mennyisége és hatása közti összefüggésre.

A gyógyszerészet kezd leválni az orvostudományról.

Megjelennek az első gyógyszerkönyvek, az úgynevezett farmakopeák. Firenzében adják ki az elsőt (1498-ban), majd a nürnbergi (1535), bázeli (1561) és londoni (1618) következik a sorban. Ezek a gyógyszerészeknek és orvosoknak szóló összefoglaló munkák tartalmazzák az addig ismert és használatos összes gyógyhatású szerek leírását, valamint készítésüknek a módját. Ezeket tanulmányozva megállapíthatjuk, hogy Paracelsus tanításának ellenére még mindig a növényi eredetű szerek vannak túlsúlyban.

### **„Hideg fej, meleg láb, üres gyomor”**

A növényi gyógyszerek osztályozásánál nagy segítséget jelentett a növények *Linné* (1707-1778) által bevezetett rendszerezése és a kétrészes latin növény nomenklátúra kialakítása. Többen tanulmányozni kezdik a növények rendszere és élettani hatásuk közti összefüggést.

William Withering (1741-1799) 1775-ben felfedezi a piros gyűszűvirág (*Digitalis purpurea*) leveleiben rejlő drognak kedvező hatását a szívműködés zavaraira. A levelekből izolált digitálisz glikozidok ma is fontos szívgyógyszerek. Hatásukat közvetlenül a szívre és a véredényekre fejtik ki, és így befolyásolják az egész vérkeringést. Érdekes, hogy az egészséges szív csak kevésbé érzékeny rájuk, a beteg szívre viszont tartós hatást fejtenek ki. A digitálisz-készítmények immár kétszáz éve - nagyon kis változtatásokkal - állandóan megtalálhatók a gyógyszerertárakban. Ritka hosszú pályafutás ez a gyógyszerek körében! Sajnos, ez a valóban jelentős felfedezés talán az egyetlen igazán említésre méltó eredménye a XVIII. századi gyógyszerészetnek.

A XVI-XVIII. században a gyógyszerkémia, a gyógyszeres terápia és így az egész orvostudomány bizony elég lassú ütemben fejlődik. Pedig sok más téren ez a kor óriás elmék kora, s így a gyógyászattal szemben a többi természettudományok jelentős előnyre tesznek szert. Kopernikusz, Kepler és Galilei munkássága következtében hatalmasat fejlődik a csillagászat, Galilei, Newton és Torricelli lefektetik a klasszikus fizika alapjait, Leeuwenhoek a mikroszkóp felfedezésével a biológián lendít nagyot. A kémiában azonban még a vitalizmus elmélete az uralkodó, amely szerint az élettevékenységekben fontos szerepet játszó szerves anyagok előállítására csak az élő szervezetben jelenlevő életerő - a *vis vitalis* - képes. Szerves kémia tehát tulajdonképpen még nem létezett.

Napjainkban az orvosnak, a sebésznek mellett, a gyógyszerek jelentik, a legnagyobb segítséget, a gyógyításban. A több ezer rendelkezésre álló gyógyszer majd kilencven százaléka azonban szintetikus szerves vegyület. Csodálkozhatunk ezek után a XVIII. század orvosának tehetetlenségén? A holland *Hermann Boerhaave* (1668-1738) korának legnagyobb orvosa volt.

Európa országaiból a betegek százai zarándokoltak hozzá a gyógyulás reményében. Valószínű ő az első nemzetközi híró sikerorvos. Mondják, hogy amikor meghalt, tanítványai lázasan keresgélnek kezdtek a könyvtárában. A tanítómester sikereinek titkát, a tudós orvos szellemi hagyatékát próbálták megkeresni. Végül is találtak egy vaskos könyvet, amelynek címe arra utalt, hogy Boerhaave minden titkát tartalmazza. A tanítványok legnagyobb megdöbbenésére azonban a könyv lapjai - egy kivételével - mind üresek voltak. Azon a bizonyos egy lapon, nagy betűkkel írva, valóban ott állott professzoruk tanítása: „Hideg fej, meleg láb, üres gyomor!”

Ennyi és nem több. Lehet, hogy mindez csak tudományos mendemonda, de erre mondhatjuk nyugodtan, hogy ha nem is igaz, azért jellemző.

Kétségtelen, belemagyarázhatunk sok mindent a mester tömör jelmondatába, s ezt a jó tanítványok meg is tették. Kíméld az idegrendszered, vigyázz a vérkeringésedre és az emésztésedre, a többit majd elvégzi a „vis medicatrix naturae”, azaz a természet gyógyító ereje. Ezek, kétségtelen, megszívlelendő tanácsok, érdemes őket betartani ma is, de egy korszak tudományos eredményeinek összefoglalásaként felfogott hagyatékunk bizony édeskeves. Talán ha az üresen hagyott lapokat a profetikus orvostudor optimista jövődőlésének tekintjük, akkor azok azt jelentik, hogy majd az elkövetkező századok kutatói eredményeik bejegyzésével betöltik ezeket is. Így már az anekdota valamivel biztatóbb kicsengésű. Enélkül csak szomorú szimbóluma az orvostudomány akkori helyzetének.

### **A korszerű gyógyszerkémia hajnala**

A XIX. század kémiai felfedezései viszont már valóban betölthetnének néhány üresen hagyott lapot Boerhaave könyvében. Ebben a században tisztázzák az égés és az éghetőség fogalmait, és ezzel véglegesen megdöntik a flogiszon-elméletet; *Wöhler* elvégzi a ma már minden középiskolás tankönyvben megtalálható kísérletét: oxálsavat és karbamidet állít elő ciánból, illetve ammónium-cianátból; *Frankland* kidolgozza a vegyértékek elméletét; *Kekulé* bebizonyítja a benzol szerkezetét és *Builerou* lefekteti a szerves vegyületek szerkezetére vonatkozó, nagyjából ma is érvényes tételeket.

*F. Wöhler* (1800-1882) említett szintézise azzal forradalmasítja a vegytant, hogy először sikerül mesterségesen előállítani szervesnek hitt anyagot. Ezzel egy olyan új tudományágat indít el hódító útjára, amely majd a benzinnel, műanyagokkal és a penicillinnel ajándékozza meg az emberiséget. És ezekkel csak töredéket említettünk annak a számtalan terméknek, amelyeket a szerves kémiának köszönhetünk, s amelyek nélkül mai életünk elképzelhetetlen.



Wöhler felfedezése elvi szempontból is jelentős. Kísérlete megdöntötte a vitalizmus elvét, és ez alapján új szemlelet megjelenését eredményezi a kémiában és a biológiában. Ezek után természetesen a gyógyszerkémiája is rohamos fejlődésnek indul.

A XIX. század első tiszta gyógyszerei az alkaloidák. Ezeket a század elején, az ősi-növényi gyógymódok tanulmányozása során jobban megismert növényi hatóanyagokból, a drogokból vonják ki és izolálják. Például: a mákból nyert ópiumból *Sertürner* 1806-ban a morfiúmot izolálja. (Nevét *Morpheus*ról, az álom istenéről kapta.)

Keserű iróniája a sorsnak, hogy az első tiszta gyógyszerek egyike éppen a kábítószerként dicstelen pályafutásának a kezdetét is jelenti. *Th. De Quincey* az ópiumot tanulmányozva megállapítja: *kitűnő szer, egyrészt a felajzott idegrendszer csillapítására, másrészt fokozza az élvezeteket és újraéleszti a lankadni kezdő állati ösztönöket.*

A tiszta állapotban izolált alkaloidák közül a kinin, majd az atropin következik a sorban.

Hamarosan szerepet kapnak a gyógyászatban az első szintetikus termékek is. A fenolt például először *Lister* alkalmazta mint fertőtlenítőszert. A *Kolbe* által előállított szalicilsavról már 1876-ban kiderítik, hogy fájdalomcsillapító hatású. Ez az első gyógyszerként is használatos szintetikus szerves vegyület. Az antipirint *Knorr* 1883-ban állítja elő, majd 1899-ben *Dresser* az aszpirint. Ezek mind nagy állomásai a gyógyszerkémiának, és már jelzik azt a gyümölcsöző kapcsolatot, amely a gyógyszerészet és a kémia között akkoriban kezdett kialakulni. Nemsokára a gyógyszerészet lesz a kémia leghálásabb fogyasztója. De egyben inspirálója, ösztönzője is, mert a biológiailag aktív anyagok előállításának lehetősége azóta is szakadatlanul újabb és újabb kutatási területek feltárására sarkallja a vegyészeket.

### **Allopátia és homeopátia**

Kevesebb jót mondhatunk viszont a már meglévő gyógyszerek alkalmazásáról. A XVIII. majd XIX. századra jellemző allopátikus és homeopátikus gyógymód ugyanis nem sokat segített a szenvedőkön. Az egész a XIX. század elejéig alkalmazott ún. heroikus gyógymód (*Hahnemann* csak utólagosan nevezi allopátiának mint a homeopátia ellentétét) lényege az volt, hogy a betegségek tüneteit igyekezett megszüntetni a lehető legradikálisabb gyógyintézkedéssel. Minél súlyosabb volt a beteg állapota, annál több gyógyszerrel próbáltak kezelni. Súlyos malária vagy vérhas esetében például igen gyakran javallották a kalomel (az egy vegyértékű higany kloridja) nagy mennyiségben való alkalmazását. A szokásos napi egy gramm helyett néha 20 grammig terjedő adagokat is felírtak, s az ilyen drasztikus kezelések gyakran halállal végződtek. Az

allopátiára a legjellemzőbb a piócák gyakori használata. Tudjuk, hogy például 1827-ben Franciaországban 32 millió piócat alkalmaztak vérvételre!

Ennek az orvosi gyakorlatnak a természetes reakciójaként terjedt el a homeopátia, melynek nem a legszerencsésebb magyar fordítása: hasonszenvi gyógymód (*homeiosz pathosz* görögül hasonló szenvedést jelent). *Samuel Hahnemann* (1755-1843) német orvos hívja fel a figyelmet a radikális terápiát alkalmazó allopátia veszélyeire, és őt tekinthetjük a „hasonszenvi gyógymód” atyjának.

Alaptételét a „hasonló hasonlóval gyógyítható” elvet (*similia similibus curantur*), számos megfigyelés igazolni látszott. Ismert tény, hogy az égési sebekre a meleg borogatás hatásosabb, mint a hideg, vagy hogy a nyári melegben a forró ital jobban hűsít, mint a hideg. Azt is megfigyelték, hogy gyomorégés esetén - amely lényegében gyomorsavtúltengés - a gyomorsavat semlegesítő ellenszerek (például a szóda-bikarbóna) a gyomor-savtermelését nem csökkentik, hanem ellenkezőleg, éppen növelik. Ellenben enyhe sav adagolására (pl. ecet) a gyomorsav termelése fokozatosan csökkenhet.

A „kutyaharapást szőrével” népi megfigyelés már nagyon régóta ismeretes, és egy hasonszenvi kezelésre utaló jelzést Shakespeare-nél is találhatunk:

...mert kétség'b'esett  
Nyavalyán kétség'b'esett gyógyszer segít,  
Vagy éppen semmi.

(Hamlet, IV. felv. 3. szín, Arany János fordítása)

Maga Hahnemann a homeopátia két alapelvét két - tulajdonképpen téves - megfigyelés alapján fogalmazta meg.

Egyszer a malária ellen használatos kinin bevétele után enyhe maláriás rohamot kapott. Ebből arra következtetett, hogy a gyógyszerek az egészséges emberen ugyanolyan tüneteket idéznek elő, mint amelyeket a betegeken gyógyítani képesek. A helyzet valószínűleg az volt, hogy Hahnemann régebben már átesett maláriás fertőzésen, tehát krónikus maláriában szenvedett. Az alkalmazott kinin mobilizálhatta a lépében meghúzódó, plazmódium kórokozókat, és innen eredt a maláriás roham. De az is lehet, hogy amit ő maláriás rohamnak képzelt, az nem volt más, mint a gyomor erős ingerlése.

Egy másik alkalommal higanyt dörzsölt el különböző anyagokkal, és az eldörzsölt, tehát hígított higany esetében erősebb gyógyító hatást észlelt, mint amikor csak a tiszta fém

alkalmazta. Következtetése, miszerint a gyógyszerek hatása a hígításuk növelésével erősödik, a valóságban lejátszódó folyamat téves értelmezésén alapszik. Tulajdonképpen a következő történt. Az eldörzsölés következtében a higany vagy oxidálódott, vagy csak egyszerűen finom eloszlásúvá vált. Tudjuk, hogy mind a higany-oxid mind a megnövekedett felületű tiszta higany, könnyebben és gyorsabban szívódik fel az emberi szervezetbe, és ezért hatásosabb, mint a nem eldörzsölt higany fém.

Ma már azt is tudjuk, hogy ha egy gyógyszer kémiai összetétele a hígítási eljárás során nem változik meg, akkor ennek farmakológiai hatása a hígítással nem nő, hanem csökken. Hahnemann második alaptétele mégis így szól: a gyógyszerek gyógyító ereje immateriális, és a hígítással fokozódik.

Gyógyszereit ennek az alapelvnek megfelelően növekvő hígításban (ún. potenciákban) írta fel. A hígítatlan gyógyszer volt az ős-tinktúra, ezekből készítette a folyékony hígításokat (D vagy dilutio), az eldörzsöléseket (trituratio) és labdacsokat (globuli).

Hahnemann teóriájának megfelelően a homeopata gyógyszerészek vagy orvosok néha  $10^{30}$  sőt  $10^{65}$  hígítású oldatokat is készítettek. Ez utóbbi már olyan nagyságrendű hígítás, hogy ebben az esetben a gyógyszer egy molekulája egy akkora térre jut, mint egy olyan gömb, amelyiknek a kerülete megfelel a Neptun bolygó pályájának. Nyilvánvaló, hogy ilyen esetben a gyógyszer vegyi hatásáról már nem beszélhetünk.

A homeopátia a terápiás nihilizmusba torkollott, ami a gyógyszeres kezelés teljes mellőzését jelentette.

Ennek ellenére a homeopátiás gyógymódnak ma is vannak hívei. Szervezetük, folyóirataik és több országban külön gyógyszertáruk is van. Igaz, napjaink homeopatikusai D6, azaz  $10^{-6}$ -nál kisebb koncentrációjú szereket nemigen írnak fel. Az ilyen töménységben jelenlevő anyagok fiziológiás hatása pedig ismert. Körülbelül ilyen nagyságrendű a vér jódszintje, a szervezet hidrogénion-koncentrációja (pH) és kb. ilyen töménységben vannak jelen a vitaminok, például a D<sub>2</sub> vitamin. A hormonok és prosztaglandinok még ennél is kisebb koncentrációban fejtik ki hatásukat.

A homeoterápia érdeme - azon felül, hogy elveti a radikális kezelést alkalmazó allopátia tanát - éppen az, hogy rámutatott a gyenge vegyi ingerek gyógyhatására. Az egészséges emberi szervezetre gyakorolt gyógyszerhatások vizsgálatával pedig megalapozta a modern farmakológia egyik fontos ágazatát.

## A kemoterápia alapjai

A homeopátiás gyógymód egészen a XIX. század utolsó harmadáig tartotta magát. Majd csak akkor szorul háttérbe, amikor *Pasteur* bebizonyítja, hogy a gyulladásos megbetegedések okozói mikroszkopikus élőlények, és *Ehrlich* lerakja a kemoterápia alapjait.

Mielőtt azonban rátérnénk *Pasteur* korszakot nyitó felfedezésére, érdemes áttekinteni, milyen elképzelések uralkodtak a gyógyszerek hatásmechanizmusát illetően, mert erről *Paracelsus* tanításának ismertetése óta nem szóltunk.

Megfigyelhető, hogy a gyógyszerek hatásának értelmezésében még kísértének ugyan az elmúlt korok elméletei, de az újabb értelmezések nagy része már számos helyes észrevételen alapszik. Ezekben a XVIII. és XIX. században divatos elméletekben már megtalálhatók a mai modern receptorelmélet csírái.

A skót *William Cullen* (1712-1790) a *Materia Medica*-ról írt tanulmányában kifejti, hogy szerinte a gyógyszerek elsődlegesen az idegrendszer központjában fejtik ki hatásukat, s az emberi test többi része csak mintegy parancsszóra engedelmeskedik a központ utasításainak. Észreveszi, hogy ugyanaz a gyógyszer más- és másképpen hathat különböző egyénekre. Ezt ő az emberek különböző temperamentumával (kolerikus, melankolikus stb.) vagy korával (idős, fiatal vagy gyermek) magyarázza. Ha a magyarázat nem is, de a megfigyelés kitűnő. Hogy ez mennyire így van, azt minden geriatriával vagy pediatriával foglalkozó orvos bizonyíthatja. S vajon az a tény, hogy napjaink gyógyszerkutatói állandóan nagy energiát fektetnek be a tulajdonképpen ugyanolyan hatású, de más és más szerkezetű gyógyszerek kikísérletezésébe, nem pontosan azt igazolja, hogy különböző egyéneknek egymástól eltérő a gyógyszerérzékenysége?

A korszak egy másik szemlélete szerint a gyógyszerek az emberi test mozgó, folyékony vagy statikusan szilárd részeire fejtik ki hatásukat. E teória gyökereit már a jatrokémikusoknál megtaláljuk. Szerintük a gyógyszerek besűrítik vagy felhígítják a testnedveket, vagy megváltoztatják ezek savanyú vagy lúgos kémhatását. Kísérleti bizonyítékul azokat az eseteket emlegették, mikor bizonyos szerek szedése után a vizelet kémhatása megváltozott. De az ellentmondásokra is éppen ezek a megfigyelések hívták fel a figyelmet, ugyanis a laboratóriumban lúgosnak mutató gyógyszer az emberi szervezetben éppen az ellenkező hatást váltotta ki. A vizelet megsavanyodott. Ezek az első olyan jellegű észrevételek, melyek

jelzik, hogy a gyógyszerek *in vitro* és *in vivo* körülmények között igen különbözőképpen hathatnak.

Nagyon érdekes, és sokáig nagy hatású volt *Samuel Thomson* (1769-1843) elképzelése. Szerinte mindenfajta betegségnek az oka egy általános betegséget előidéző ok. Tehát minden betegség előidézője közös nevezőre vezethető vissza. Ezek szerint kell léteznie egy - minden betegséget egyaránt gyógyító - általános gyógyszernek is, egy modern életelixírnek, egy minden betegségre alkalmazható csodaszernek. Ez az utópisztikus elképzelés sokáig kísértett, sőt kísért még ma is. Paul Ehrlich élete végéig hitte, hogy létezik a *materia magna sterilisans* egy mindent csírátlantó szer. Sajnos, elképzelését még a legszélesebb spektrumú antibiotikum sem igazolja. De vajon a Selye-féle stressz elmélet nem Thomson elképzelésének a modern változata-e?

Gyökeres szemléletváltozás a gyógyszerek hatásmechanizmusának magyarázatában is csak Pasteur munkássága nyomán jöhetett létre.

A kórokozó mikroorganizmusok felfedezése korszakváltást jelent az egész terápiás gyógykezelésben, és tulajdonképpen innen számíthatjuk a korszerű és rendszeres gyógyszerkutatás kezdeteit is. Egy ilyen kijelentés alkalmából azonban sohase feledjük el, hogy amint a történelmi fejlődés sodrában, úgy a tudománytörténetben is számos sima átmenet, kivételes jelenség és nagyon sok eseményi és eszmei kereszteződés észlelhető, s így az egyes időszakok elhatárolása (pl. alkémia kora, jatrokémia kora, modern gyógyszeres terápia kora stb.) mindig jórészt önkényes. Viszont kétségtelen, hogy a múlt század végére és a századfordulóra jellemző nagyarányú fejlődés következményeként - amit jórészt Pasteur és Ehrlich munkássága fémjelez - a határtudománynak számító gyógyszerkémia már végleg felzárkózott a többi tudományág mellé.

Kevesen tudják, hogy *Louis Pasteur* (1822-1895) vegyész volt. Ilyen minőségben ért el figyelemre méltó eredményeket a borkösav sztereokémiájának kutatásában, és mint a lille-i egyetem kémia tanára dolgozta ki a pasztörözés néven ismertté vált csírátlantó eljárását. Már közel ötven éves, amikor áttér a fertőző betegségek vizsgálatára, de ezt nem önszántából teszi. A francia selyemhernyó-tenyésztést éveken át járvány pusztította. Az illetékes miniszter Pasteurt bízta meg, hogy foglalkozzon a problémával, de ő egyáltalán nem lelkesedett az ügyért. „Azt sem tudom, hogy milyen a selyemhernyó”, próbált ellenkezni, de végül is rászánta magát, és két év alatt kimutatta, hogy a betegséget mikroszkopikus élőlények, patogén baktériumok okozzák.



Igaz, hogy *Agostino Bassi* (1773-1856) már 1835-ben jelezte, hogy ő összefüggést lát a selyemhernyó-tenyésztésben jelentkező járvány és egy-egy mikroorganizmus jelenléte között, mégis a kórokozó baktériumok felfedezését Pasteurnek tulajdonítja az utókor. Ő volt ugyanis az, aki 1860 körül izolált és kitenyésztett baktériumok segítségével egészséges állatokat meg tudott fertőzni. Vitathatatlan bizonyítéka volt ez annak, hogy a betegséget maguk a baktériumok okozzák.

Pasteurnek ez a valóban korszakalkotó felfedezése megváltoztatott minden addigi, a betegségek eredetére vonatkozó elképzelést. Bebizonyosodott, hogy a járványos vagy fertőző betegségeket élő mikroorganizmusok okozzák, és ez a tény új irányt szabott a további kutatásoknak. A kutatók figyelme azonnal a bakteriológia felé fordult, és az orvosok végre annyi évszázad után a jobbára csak tüneti kezeléstről rátérhettek az oki kezelésre, megkezdődhetett a kórokozók elleni harc.

E küzdelem sikeres kimeneteléig azonban még szükség volt egy pár évtizedre, és főleg a testvértudományok eredményeire. Érdekes megfigyelni, hogy a korszerű tudományokat elhozó huszadik században a különböző természettudományi szakterületek és ágazatok, valamint az elméleti és alkalmazott ismeretek mennyivel jobban összefonódnak, mint az elmúlt századokban. Főleg a szerves vegytan és ezen belül a festékvegyületek kémiája, valamint a bakteriológia az a két diszciplína, amelynek a fejlődése nagymértékben hozzájárult a kórokozók vegyszeres leküzdéséhez, a kemoterápia sikeres alkalmazásához.

A bakteriológia fejlődésében határkő a *H. Ch. J. Gram* (1853-1938) dán bakteriológus által kidolgozott baktériumfestési eljárás. Eme eljárás lényege az, hogy genciánibolya - majd lúgos oldattal kezelve a baktériumok - természetüktől függően - különbözőképpen színeződnek. Ez pedig nemcsak azért jelentős, mert így a színezett mikroorganizmusok könnyebben tanulmányozhatók, hanem más okból is. Az a tény, hogy a megfestett baktériumok egyik része (a vörösre színeződő gramnegatívnak nevezett baktériumok) alkoholos mosásra a festéket leadják, tehát elszíntelenednek; másik részük viszont (grampozitívak) tartósan megmaradnak kékesfeketének azt jelezte, hogy ezek a parányi élőlények természetükből adódóan különbözőképpen köthetnek meg vegyi anyagokat, a jelzett esetben még csak a festéket.

Ma már tudjuk, hogy a grampozitívként emlegetett kórokozók egy magnézium-ribonukleid segítségével kötik meg a festékanyagot. Ez az anyag viszont hiányzik a gramnegatív baktériumok sejtfelépítéséből, ezért a festékekkel létesített kötésük sokkal labilisabb. Amint az

később bebizonyosodott, a baktériumok színezékekkel szembeni különböző affinitása a gyógyszerekkel szembeni magatartásukra is utal. A grampozitív kategóriába tartozó baktériumok (sztafilokokkuszok, sztreptokokkuszok, lépfene-, tetanusz-, diftériabaktériumok stb.) általában sokkal érzékenyebbek a baktériosztatikus gyógyszerekre, mint a gramnegatívok (gonokokkuszok, meningokokkuszok, kóli-, tífusz-, vérhas-, és pestisbaktériumok, spirokéták stb.).

Nagyon fontos észrevétel volt az is, hogy a festékek nemcsak színezik a baktériumokat, hanem hatással vannak azok anyagcseréjére is. *Rózsahegyi Aladár* (1855-1896), a kolozsvári orvostudományi kar professzora 1887-ben elsőnek közli, hogy megfigyelte, miszerint egyes baktériumfajták nem fejlődnek, ha a táptalajukhoz kevés metilénkék, genciánibolya vagy fuxin festékkoldatot adagolt.

### **Paul Ehrlich**

Az így lassan összeálló eredmények arra készítették *Paul Ehrlich* (1854-1915) német bakteriológust, hogy szisztematikusan foglalkozzon a festék-kórokozó relációval.

Paul Ehrlichet joggal tekinthetjük a XX. századi orvostudomány egyik legjelentősebb egyéniségének. Az ő nevéhez fűződik a kemoterápia és a kemoterapeutikumok fogalma. A kemoterápia és a szintetikus, valamint a természetes kemoterapeutikumok a gyógyszerkémia eddigi legnagyobb vívmányai. Valósággal forradalmasították a fertőző betegségek gyógyítását, de kihatással vannak a terápia majd minden ágazatára.

Paul Ehrlich fekteti le a kemoterápia alapjait, és meghatározza célkitűzéseit is. Nevéhez fűződik az új irányzat elvi alapjainak lerakása és annak bizonyítása, hogy vegyszerekkel sikeresen lehet küzdeni a kórokozók ellen.

Ehrlich állatokon végzett kísérletek egész során át vizsgálta a különböző festékek felszívódását és eloszlását az állati szervezetben. A felboncolt állatokat vizsgálva azt észlelte, hogy a festékanyagok más és más módon kötődtek az egyes szövetekhez. Például a metilénkék rendkívül jól színezte az idegszöveteket.

E megfigyelésből Ehrlich zseniálisan következtetett: ha a festékeknek különböző az affinitásuk az egyes szövetekhez, úgy ez feltehetőleg ugyanígy van a hasonló szerkezetű, de szintelen gyógyszerek esetében is. Továbbá, ha ez igaz, akkor egy jól megválasztott gyógyszer nemcsak a különböző szövetek sejtjei közt „tud különbséget tenni”, hanem az emberi szervezet alkotóelemei és az ezt elárasztó kórokozó mikroorganizmusok sejtjei közt is.

Következtetése tulajdonképpen a kemoterápia elvi alapja: meg kell tanulni kémiai szerekkel (kemoterapeutikumokkal) célozni és úgy eltalálni a baktériumot, hogy csak az károsodjon, az emberi szervezet ne!

Ne feledjük el, hogy akkor már több igen jó fertőtlenítőszert használtak. Ezeknek az in vitro antibakteriális hatását ismerték, de a hatásos antiszeptikumokat azért nem tudták alkalmazni a szisztémás keringésben jelenlevő kórokozók ellen, mert az emberi szervezetre is mérgezőek voltak.

Ehrlich bevezette a kemoterápiás index (KI) fogalmát mint a  $DT_M$  azaz a dosis tolerata maxima (a maximálisan elviselhető adag) és a  $DC_m$  azaz a dosis curativa minima (a minimális gyógyító adag) hányadosát.

$$KI = DT_M / DC_m$$

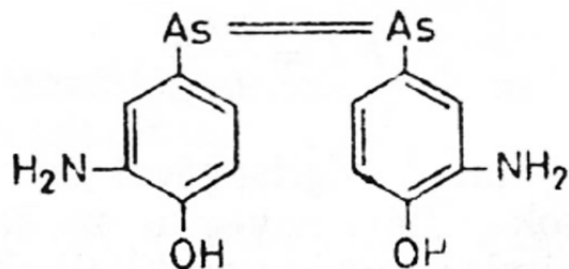
E kemoterápiás index segítségével határozza meg a kemoterápiás kutatások célját: a vegyi szerkezet változtatásával nagy kemoterápiás indexű gyógyszert kell előállítani. Egy ilyen gyógyszer már kis dózisban gyógyít, de csak nagy adagokban mérgező. Minél nagyobb tehát a kemoterápiás index, annál inkább csak a kórokozókra hat a gyógyszer (erősen parazitotrop), de annál kevésbé károsítja az emberi szervezetet (tehát kevésbé organotrop).

Feltételezéseinek igazolására a malária kórokozójával kezdett kísérletezni. Tudta, hogy a malária kininnel kezelhető, s így feltételezte, hogy kórokozója érzékeny a kemoterapeutikumokra. Valóban, hamarosan tapasztalta, hogy a plazmódium (a malária kórokozója protozoon, egy egysejtű parazita, ami az emberbe az anopheles szúnyog közvetítésével kerül), intenzíven színezhető metilinkékké. Ismervén a festék gyenge toxicitását, Ehrlich megpróbálkozott a metilinkék in vivo alkalmazásával is. Enyhe lefolyású maláriás betegségek esetén egészen biztató eredményeket ért el. Ez volt az első emberen végrehajtott kemoterápiás kísérlet, amit tudatosan hajtottak végre.

A kezdeti jó eredmények hatására Ehrlich folytatta kísérleteit a festékekkel, és jó eredményeket ért el tripán-vörös és tripán-kék elnevezésű azofestékekkel az álomkór kórokozójával (tripanoszómák) beoltott egereken végzett kísérletei során.

Az igazi sikert azonban a szalvarzán (Ehrlich 606) néven ismert szerves arzénszármazék jelentette. Ez a „gyógyulást hozó arzénkészítmény” (innen a szalvarzán elnevezés) az első sikeresen és széles körben alkalmazott kemoterapeutikum, ami majd csak a penicillinterápia térhódításával szorul ki az orvosi gyakorlatból. A spirokéták okozta szifilisz (vérbaj) első hatásos

gyógyszere volt a szalvarzán, és egyben fényes bizonyítéka az Ehrlich által lefektetett alapelvek helyességének. A kemoterápia végleges bizonyítékát, majd csak a szulfonamidok és az antibiotikumok hozzák el, de a szalvarzán Ehrlich számára azt jelentette, hogy már életében tapasztalhatta feltételezéseinek beigazolódását.



A szalvarzan (Ehrlich 606)

A kemoterápia koncepciója, a vegyületeknek a kemoterápiás index segítségével történő szűrése állatkísérletekben a tervszerű és szisztematikus gyógyszerkutatás kezdetét jelentette, és igen nagy szerepet játszott nagyon sok gyógyszer felfedezésében.

### **Ehrlich a gyógyszerek hatásmechanizmusáról**

Paul Ehrlich zseniális előrelátó képességére talán még inkább jellemző a gyógyszerek hatásmechanizmusára vonatkozó elmélete.

A XX. század elején, a kemoterápia kezdetén, abban a korban, amikor a modern gyógyszeres terápia még gyermekcipőben járt, ez a kiváló gondolkodó már olyan kérdésre kereste a választ, amelynek teljes megoldása mind a mai napig még várat magára. Hogy milyen rendkívül jó érzékkel tapintott rá Ehrlich a lényegre, arra a legjobb bizonyíték, hogy mindaz, amit a gyógyszerek hatásmechanizmusának problémaköréből azóta feltártak és megismertek az végeredményben az ő akkori elképzeléseit igazolja. Elmélete ma is kiindulópontja minden gyógyszer-hatásmechanizmus megállapítására irányuló kísérletnek. Miről is van szó tulajdonképpen?

A mai modern farmakológia kulcskérdése az, hogy egy gyógyszer hogyan fejt ki hatását a szervezetre vagy a kórokozókra. Ennek a kérdésnek a megválaszolása igen fontos a gyógyszerkutatás számára is, tehát döntő fontosságú az egész gyógyszeres terápia jövője szempontjából. Ma már nem elég csak azt tudni, hogy milyen szer viszi le a lázat, mi csillapítja a fájdalmat, csökkenti a vérnyomást vagy pusztítja el a kórokozó baktériumokat. Azt kell

megismernünk, hogyan mennek végbe ezek a folyamatok! Milyen kölcsönhatásba lép a gyógyszer a szervezettel? Hatására milyen reakciók játszódnak le az élő szervezet bonyolult mechanizmusában? Egyik vagy másik szer miért öli meg a kórokozókat, és miért csak azt az egy fajtát, és a másikat miért nem? Ezek mind olyan kérdések, melyeknek megválaszolása nélkül csak az empiria határai között maradhat az orvos is, a gyógyszerkutató is. Nem akarjuk, és nem is tudjuk a tapasztalat szerepét lebecsülni, hiszen, amint láttuk, évszázadokon keresztül ez volt a gyógyszerészet fejlődésének az egyetlen lehetséges útja, és jószerével még ma is ez az egyetlen járható út. De egyben ez a lassú fejlődés magyarázata is. A csak az empiriára alapozó gyógyszerkutatás ma is mérhetetlenül sok időt és munkát igényel. Mennyivel fiatalabb tudomány az elektronika vagy az űrkutatás, és aránylag rövid idő alatt mégis látványos eredményeket értek el. Természetesen nincs bonyolultabb az emberi szervezetnél, és a benne lejátszódó folyamatok ezerszer bonyolultabbak a legkomplikáltabb elektronikus műszernél. Ahhoz, hogy a gyógyszerkémia előre léphessen, feltétlenül el kellett kezdeni a szervezetben lejátszódó intim folyamatok tanulmányozását, és meg kellett teremteni a gyógyszerek hatásának elméleti alapjait. Ennek a lerakásában volt Ehrlichnek nagy szerepe. Láttuk, a gyógyszerhatást több elmélet is próbálta magyarázni, csakhogy ezeket az idő nem igazolta, és ezek az elméletek semmit sem segítettek a kutatóknak az új gyógyszerek kikísérletezésében. Jobbára bizonyos megfigyelésekre alapozó spekulációk voltak, amiket nem támasztott alá kísérleti tapasztalat.

Ehrlich nagyon sok anyaggal (főleg festékekkel és szerves arzénszármazékokkal) kísérletezett. Vizsgálta ezeknek a hatását a különböző kórokozókra. Jellemző, hogy a szalvarzán a 606-os számot viselő anyag volt! Ennek javított változata, a pár évvel később kidolgozott neosalvarzán már a 914. anyaga volt Ehrlichnek. Mindez nemcsak a megvizsgált anyagok nagy számára utal, hanem az elvégzett kísérletek sokaságára is. Ehrlich elméleti következtetései mögött tehát bőséges kísérleti anyag és nagy tapasztalat húzódik meg.

E nagyszámú és sokféle anyaggal végzett kísérletek alapján vonja le Ehrlich azt a következtetést, hogy a gyógyszerhatás alapfeltétele az illető anyag kapcsolódása a kórokozó szervezetéhez. Tehát, ha a vizsgált anyag molekulája nem tud kötődni a kórokozó baktérium vagy parazita valamelyik sejtalkotó eleméhez, akkor az illető anyagtól nem is várhatunk gyógyszerhatást. CORPORA NON AGUNT NISI FIXATA



## Receptorok és farmakofor csoportok

Elképzelése szerint a kórokozó mikroszkopikus élőlények sejtjeinek a protoplazmája számos oldalláncot, ún. receptort tartalmaz. Normális körülmények között ezeknek a funkciója a sejt metabolizmusához szükséges tápanyag és oxigén felvétele. Kedvező hatás esetén a gyógyszer molekulája, a szerkezetére jellemző sajátos csoportok (farmakofor csoportok) segítségével, éppen ezekhez a receptorokhoz kapcsolódik, és ezzel meggátolja a mikroorganizmus normális élettevékenységet. A kötődés a gyógyszer molekulája és a receptor között kémiai kötések kialakulásával történhetik. Például a bázikus tulajdonságú festékek a receptorok savas jellegű csoportjaival kapcsolódnak.

Ennek megfelelően a különböző gyógyszerek specifikusságát Ehrlich azzal magyarázza, hogy a gyógyszermolekula - a farmakon - sajátos szerkezeténél fogva csak az ennek a szerkezetnek megfelelő receptorhoz képes kötődni. Tehát a farmakon úgy illeszkedik a receptorba, mint a kulcs a zárba. Csak az a szer fog gyógyhatást kiváltani, amelyiknek a szerkezete - a kulcs, illik a receptor szerkezetébe - a zárba. Megfelelő mennyiségben alkalmazva egy gyógyszert, ez elég sok receptort képes lekötni, tehát a baktérium elpusztul, mert nem képes táplálkozni és szaporodni.

Mivel a kórokozó sejtjeinek receptorai más természetűek, mint az emberi szövetek sejtjeinek receptorai, egy jól kiválasztott kemoterapeutikum csak az előbbiekhöz fog kötődni. Íme a kemoterápia elvi alapja: a sejtek receptorainak különböző szerkezete teszi lehetővé azt, hogy egy gyógyszer inkább parazitotrop legyen mint organotrop.

A tripanoszómával fertőzött egerekkel végzett kísérletei során Ehrlich felfigyelt egy igen érdekes jelenségre.

Ha a szükséges mennyiségnél valamivel kevesebb parafoxint (szintén tripanocid festék) használt az álomkórral fertőzött egerek gyógyítására, akkor az egerek vérében kimutathatóan először lecsökkent a tripanoszómák koncentrációja, de egy idő után újra megnőtt. Ha az ismét megbetegedett állatot újra kezelte, a jelenség megismétlődött. Többszörös ismétlés után azonban a gyógyszerként használt parafoxin immár semmi hatással nem volt az eredetileg erre érzékeny tripanoszóma kórokozóra. Ez ellenállóvá, rezisztenssé vált a parafoxinnal szemben. Továbbá, egy ilyen rezisztens kórokozóval megfertőzött egészséges állat sem volt többé kezelhető az eredeti gyógyszerrel. Ellenben mindkét esetben meggyógyult az állat, ha valamilyen más, álomkórra hatásos szerrel, például arzénszármazékkal kezelték.

Ezt a ma már jól ismert, főleg a penicillinterápia következtében kialakult jelenséget, a kórokozók rezisztenciáját, Ehrlich a maga receptor elméletével a következőképpen magyarázta: egy bizonyos szerkezetű gyógyszer csak az ennek a szerkezetnek megfelelő receptorokat képes lekötni (kulcs-zár elmélet). A huzamosabb ideig tartó kezelés következtében a kórokozó alkalmazkodik az új életfeltételekhez, elsorvasztja érzékeny receptorait, és kifejleszt magának új, a gyógyszerre nem reagáló receptorokat, vagy a meglevő, de le nem kötött receptorok átveszik a lekötött receptorok funkcióit.

Ehrlich receptor elmélete kiállta az idő próbáját.

Kétségtelen, az azóta eltelt 70 év tudományos eredményeinek fényében, teóriája kezdetleges. Amint látni fogjuk a következő fejezetekben, a gyógyszerhatás mechanizmusát ma már mint a gyógyszer és a sejt (nemcsak a kórokozó sejtje, hanem általában „a sejt”, amin a farmakon a hatását kifejti) metabolizmusa közti kölcsönhatást magyarázzuk. A sejt anyagcseréje egy bonyolult, általában enzimek irányította folyamat. Az Ehrlich-féle receptorok szerepét igen gyakran éppen ezek az enzimek játszhatják. Az enzimek több ezer molekulasúlyú, fehérjekomponenseket tartalmazó biokatalizátorok, amelyek specifikus szerkezetükből adódóan valóban igen alkalmasak erre a szerepre. Többnyire csak egy bizonyos biokémiai folyamatot katalizálnak, így a gyógyszerhatás specifikussága is magyarázható velük.

Ehrlich eredeti elmélete tehát finomodott. Az időközben megismert intim celluláris és szubcelluláris folyamatok erre lehetőséget teremtettek, de a kiindulópont és az alapelv nem változtak. Ezért volt annak idején óriási jelentősége a receptor elmélet kidolgozásának.

Ehrlich egész munkásságát - a kemoterápia megalapozását és a receptor elmélet kidolgozását - határkönek is, de talán még inkább iránymutatónak tekinthetjük a gyógyszerkutatásban.

A kemoterápia koncepciója, a tripanocid anyagok kezdeti sikerei, majd a szalvarzán megteremtették a lehetőséget a szisztematikus gyógyszerkutatásra. Tanítványai pár ezer vegyület kemoterápiás indexének állatkísérletekben történő vizsgálatával több igen jó hatású antimaláriás gyógyszert fedeztek fel. Az általuk alkalmazott módszer - a különböző vegyületek szűrése a kemoterápiás index segítségével - a mai modern gyógyszerkutatásban is járható út. Igaz, költséges és időigényes ez az út, de lehetővé teszi a következetes és terv szerinti munkát, az új, hatékonyabb vagy kevésbé toxikus szerek feltárását. Tulajdonképpen korszerű gyógyszerkutatásról tehát csak az Ehrlich utáni időkben beszélhetünk. Ennek a rendszeres

kutatómunkának köszönhetően indul aztán rohamos fejlődésnek a gyógyszerkémia, amely a XX. században egy évtized alatt többet fejlődött, mint annak előtte évszázadokon keresztül.

### **A korszerű gyógyszerkutatás alapja: a „team”-munka**

A receptor elmélet kidolgozása minőségileg is új helyzetet teremtett. E teória megjelenése előtt a gyógyszerekkel kapcsolatos problémákkal jobbra csak az orvosok és gyógyszerészek, esetleg a vegyészek foglalkoztak. A gyógyszerek hatásmechanizmusáról vallott Ehrlich-féle teória rátereli a figyelmet a kísérletes biológiára, a farmakológiára, a szervezetben lejátszódó biomechanikus és biokémiai folyamatok megismerésére. A kutatók felfogása változik meg. Rájönnek arra, hogy ahhoz, hogy új, hatékonyabb anyagokat tudjanak előállítani, előbb meg kell ismerniük az állati és emberi szervezetben lejátszódó bonyolult életfolyamatokat. Egy gyógyszerkutatással foglalkozó szakember ilyen körülmények között már nem maradhat meg csak a tradicionális felkészültség szintjén. Ahhoz, hogy képes legyen egész munkaterületét átfogni, ma már értenie kellene a szerves kémiához, a fizikai kémiához, a biokémiához, a farmakológiához, a mikrobiológiához, az orvostudományhoz és a gyógyszerészethez is, hogy csak a fontosabb és ismertebb tudományágakat említsük. Igen ám, csak hogy mindezek elsajátításához - még alapismereti szinten is - nem elég egy emberélet.

Természetes tehát, hogy ez a minőségileg új helyzet a gyógyszerkutatásban is kialakította a XX. századra amúgy is jellemző munkamegosztást. Megjelenik a színen a csapatban végzett kutatás, a kutatócsapat, a „team”. Paul Ehrlichet tekinthetjük az utolsó „nagy magánosnak”, bár neki is, mint a frankfurti kísérleti terápiai intézet igazgatójának, voltak munkatársai, még hozzá nem is kevesen, és nem is akárhik. Gondoljunk csak *Sahachira Hata* japán kutatóra, akinek fáradhatatlan szorgalommal végzett kísérleteire feltétlenül szükség volt ahhoz, hogy a mérgező arzén gyógyszerre váljon.

A XX. század nagy gyógyszerfelfedezései viszont már mind-mind a csapatmunka diadalát hirdetik. Nem is történhetett ez másképpen. Kiszámították, hogy napjainkban egy új gyógyszer teljes kifejlesztése - tehát az a folyamat, amíg egy új vegyületből gyógyszertárban kapható gyógyszer lesz - kb. 260 kutatói évet igényel. Erre egyetlen ember képtelen volna, de még öt vagy tíz is kevés! Sokszor nem is tudjuk, hogy egy-egy korszakalkotó felfedezés mögött hány névtelen kutató munkája húzódik meg. Nagy igazságtalansága a sorsnak, vagy még inkább a társadalomnak, hogy ennek teljes tudatában mégis egy-két névhez kötjük a nagy eredményeket. Pedig egy igazán jó kutatócsoportban - és feltételezhetően a nagy eredményeket ezek érik, el - a

széles látókörű, ötletet adó, irányító és menedzselő nagy egyéniségek mellett, legalább annyira fontos a hangyaszorgalommal dolgozó, részfeladatokat megoldó munkatársak jelenléte is.

A hatékony „team”-munkafeltétele tehát a jó vezetés alatt álló nagyszámú, különböző munkaterületeken tevékenykedő, jól képzett szakemberek összmunkája. Egy ilyen kutatócsapat munkája azonban nem éppen olcsó. A gyors ipari fejlődés következményeként századunk elején már kialakultak a nagy gyógyszergyárak és -trösztök. Ezek egyre inkább átvették az egyetemektől a gyógyszerkutatás irányítását és anyagi támogatását, s mivel anyagi lehetőségeik úgyszólván korlátlanok voltak, nagyban hozzájárultak a modern gyógyszerkutatás fejlődéséhez. A nagy gyógyszergyárak manapság tiszta jövedelmüknek, gyakran 13-15 százalékát fordítják kutatásra. Ez rendkívül nagy összeg. Összehasonlításképp álljon itt az az adat, hogy más iparágakban - például a gépgyártásban - a tiszta nyereségnek maximálisan csak hat százalékát szokták a kutatás céljaira fordítani.

A gyógyszerkutatás és gyógyszeripar kialakulásához és huszadik századi fejlődéséhez feltétlenül hozzájárult a szerves kémia is. A vitalitás elvének megdöntése inkább csak elméleti jelentőséggel bírt. A gyors léptekben fejlődő szerves kémia azonban hamarosan megtalálta magának azt a területet, amelyen a legnagyobb volt a kereslet. Ez a terület a festékipar volt.

### **Szerencsés körülmények összejárása**

A századforduló előtt fellendülő festékiparnak állandóan szüksége volt a drága és messziről hozott növényi eredetű festékek szintetikus anyagokkal való helyettesítésére. Ez nagymértékben befolyásolta a szerves kémia fejlődését. A festékek mesterséges előállítására állandóan új módszereket és technológiákat kellett kidolgozni.

Az így egyre gyarapodó szerves kémiai ismeretek most már lehetővé teszik az eddig ismert növényi eredetű gyógyszerek - elsősorban alkaloidák - szerkezetének felderítését, majd ezek előállítását is. A szerves kémia tehát kapcsolatba kerül a gyógyszerészettel is. Ez a kapcsolat egy nagyon gyümölcsöző kölcsönhatást eredményez a két tudományág között. A szerves kémia fejlődése lehetővé teszi a mind újabb és újabb gyógyszerek előállítását, a biológiailag aktív hatóanyagok megtalálásának lehetősége pedig ösztönzően hat vissza a szerves kémiára. Ilyen körülmények között a vegyészek újabbnál újabb eljárásokat dolgoznak ki az egyre újabb anyagok előállítására.

Tehát több körülmény szerencsés, vagy mondjuk inkább szükségszerű egybeesésére volt szükség ahhoz, hogy újtára induljon a XX. századi modern gyógyszerkutatás. A szerves kémia

keretében a festékanyagok divatba jövétele, az ipar koncentrációja következtében kialakult nagy gyógyszergyárak által támogatott kutatócsoportok létrejötte és a mikrobiológia eredményei azok a fontosabb tényezők, amelyek addig soha nem tapasztalt magaslatokra emelik a gyógyszerkutatást és a gyógyszergyártást. Ha eddig a gyógyszer tudomány történetéből különösebb lelkifurdalás nélkül akár századokat is kihagyhattunk, most olyan korszak következik, amikor minden évtizedre, de akkor sem túlozunk, ha azt mondjuk, majdnem minden évre jut számottevő felfedezés a gyógyszeres terápia legkülönbözőbb területein.

Maradjunk azonban egyelőre az Ehrlich által megalapozott kemoterápia határain belül, mert a gyógyszerkutatás éppen az élő kórokozók elleni küzdelemben érte el a leglátványosabb eredményeket.

Már maga Ehrlich, először 1903-ban a tripanocid anyagokkal, majd 1910-ben a szalvarzán felfedezésével bebizonyította a kemoterápiában rejlő lehetőségeket, de a legközönségesebb gennykeltő baktériumok szelektív elpusztítását ő még nem tudta megoldani.

Tanítványai, valószínűleg éppen mesterük sugallatára, szintén a szerves festékek körében keresték a hatásos baktericid anyagokat. A kezdeti kísérletek nem vezettek a kívánt eredményre. Vagy az *in vitro* baktericid *in vivo* körülmények között elvesztette aktivitását; vagy a szervezetben is hatásos anyag mérgező volt az állati illetve emberi szervezetre.

A kutatók figyelmét helyes irányba egy, a gyógyszerkutatás szempontjából nagyon is „prózai” ok tereli.

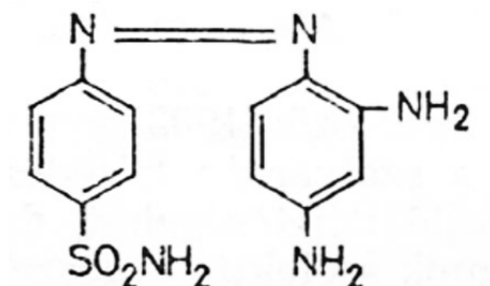
A festékgyártók tapasztalták, hogy ha a gyapjú festésére használt festék molekulájába beépítenek egy szulfonamid ( $-SO_2-NH_2$ ) csoportot, akkor az így kapott festék a moshatóság és a fényérzékenység szempontjából kedvezőbb tulajdonságú. Tehát a festék molekulája jobban kötődött a gyapjúhoz, ami végső soron fehérje típusú anyag. Figyeljünk csak itt fel a „jobbán kötődés” tényére, és akkor észrevehetjük, hogyan játszik be a receptor elmélet meggondolása a hétköznapi gyakorlatba.

### **Megjelennek a szulfamidok**

*Gerhardt Domagk* (1895-1964 - farmakológus, a münsteri egyetem tanára) kutatóközössége ebben az időben azzal foglalkozott, hogy vizsgálta az I. G. Farbenindustrie által előállított vegyületek hatását sztreptokokkusszal fertőzött egereken. Szerencsájukra a festékek közt most már volt olyan is, amelyik szulfonamides csoportot is tartalmazott. Például a prontosil. Ez a vörös azofesték típusú vegyület tökéletesen megvédte az egyébként halálos adag sztreptokokkusszal



fertőzött állatokat. Az 1932-ben közzétett rendkívüli eredmény hatására *Foerster* német orvos a prontosil már a következő évben az emberi terápiában is alkalmazza. 1933-ban egy tízhónapos sztafilokokkuszszal súlyosan fedőzött csecsemő életét menti meg vele. Az eredmény világszenzáció, és a prontosil a kutatók érdeklődésének a középpontjába kerül.

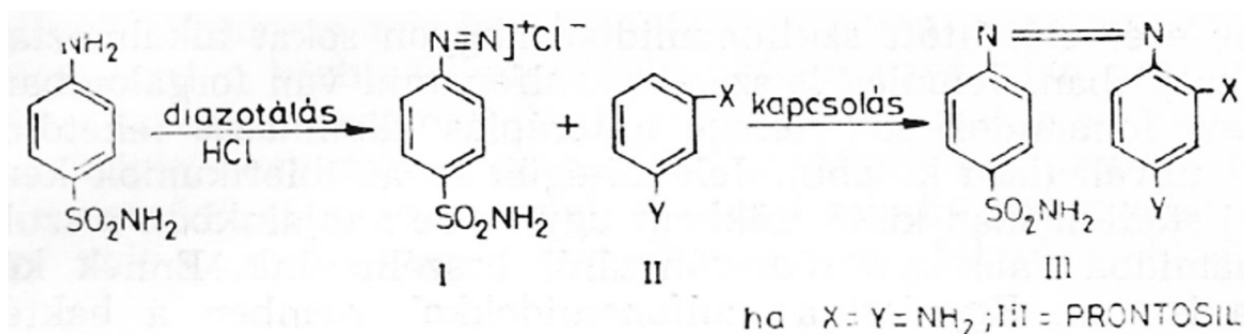


A prontosil vagy vörös szulfamid

A párizsi Pasteur-intézet egyik kutatócsoportja alapos vizsgálat alá veszi az egész vegyületcsoportot.

A prontosilt a p-amino-benzolszulfonsavamid diazotált származékának m-fenilén-diaminnal történő kapcsolásával állítják elő.

A francia kutatók a kapcsolási reakció kiinduló anyagait változtatva a prontosilhoz hasonló szerkezetű anyagot állítottak elő, és Domagkhoz hasonlóan, szintén fertőzött egereken vizsgálták ezek baktericid hatását. Azt tapasztalták, hogy ha a két reakciópartner közül a m-fenilén-diamint (II) helyettesítik (pl. különböző fenol származékokkal), a kapott azofesték éppen olyan antibakteriális hatású, mint a prontosil. Ha viszont a p-amino-benzolszulfonsav (I) helyett használtak más - szulfa-midcsoportot nem tartalmazó - diazotált aromás vegyületet, a baktericid hatás eltűnt. Nyilvánvaló tehát, hogy a biológiai hatás ez esetben sem a kromofor azocsoporthoz, sem a kapcsolt aromás komponenshez nem köthető, hanem kizárólag csak a diazotált p-amino-benzolszulfonsavamid szerkezetének tulajdonítható.



#### A prontosilhoz hasonló szerkezetű szulfonamidok előállítása

Hamarosan be is bizonyítják, hogy maga a p-amino-benzol-szulfonsavamid pontosan olyan hatékony in vivo, a különböző kokkuszos fertőzések esetén, mint a prontosil. Ez utóbbiról pedig kimutatták, hogy az állati vagy emberi szervezetben az azocsoportjánál elbomlik, és szabaddá válik a tulajdonképpeni aktív komponens, a p-amino-benzolszulfonamid (az ún. fehér szulfamid, a prontosilt ugyanis vörös szulfamidnak nevezték el). Ezzel magyarázható az is, hogy míg a prontosil csak in vivo aktív, a fehér szulfamid hatékony in vivo és in vitro körülmények között is. Szintetikus táptalajon ugyanis a prontosil nem bomlik le az aktív komponensre.

Ez az aránylag egyszerű szerkezetű és festék tulajdonsággal nem rendelkező vegyület, a p-amino-benzolszulfonsavamid, képezte a szulfamidok, helyesebben mondva a szulfonamidok alapját. Érdekes, hogy ezt a vegyületet *Paul Gelmo* osztrák vegyész már 1908-ban, még egyetemista korában, előállította. Ha akkor valakinek eszébe jut ennek gyógyhatását kipróbálni, talán csak feleannyian halnak meg az első világháborúban.

Ezekkel a tudatosan véghezvitt kísérletekkel válik lehetővé a bakteriális fertőzések kemoterápiája. A kutatók azonnal felhagynak a festékekkel való további próbálkozásokkal és a szulfonamidokra összpontosítanak.

A kísérletek során kiderült, hogy ha a szulfonamid aminocsoportjának hidrogénjeit különböző gyökökkel helyettesítik, az új vegyületek hatékonysága nagymértékben növekszik. A több ezer előállított szulfonamidból nagyon sokat alkalmaztak a terápiában. Jelenleg is számos szulfonamid van forgalomban. A szulfonamidok sokfélesége a terápiás alkalmazás lehetőségeit növeli (lásd később). Jelentőségük az antibiotikumok kezdeti stádiumában kissé csökkent ugyan, de napjainkban a szulfonamidok valóságos reneszánszáról beszélhetünk. Ennek két oka is van. Egyrészt a szulfonamidokkal szemben a baktériumok kevésbé rezisztensek, mint az antibiotikummal történő kezelés esetében, másrészt a szulfonamidokat újabban sikerrel

alkalmazzák a nem fertőzőes megbetegedések esetében is. (pl. cukorbetegség esetén, vizelethajtóként, vagy a gyomorfekély kezelésénél).

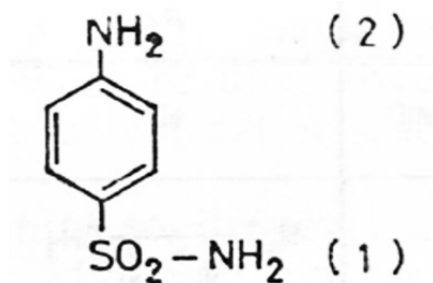
### **Szerkezet és biológiai hatás**

A szulfonamidok kémiájának elméleti jelentősége is nagyon nagy: Előállításukkal és alkalmazásukkal az Ehrlich-féle kemoterápiás koncepció egy újabb bizonyítékot nyert. Igazi elméleti jelentőségük viszont abban áll, hogy tulajdonképpen új fejezetet nyitnak a gyógyszerkutatás történetében. Ez az új fejezet a szerkezet és biológiai hatás közti összefüggések vizsgálata. A szulfonamidok sorából kikerülő nagyszámú biológiailag aktív hatóanyag tette ugyanis először lehetővé ezeknek az összefüggéseknek a módszeres tanulmányozását.

A rendelkezésre álló aktív anyagok nagy száma, illetve az új anyagok aránylag könnyű előállíthatósága, valamint ezek egyszerű tesztelhetősége, valósággal felkínálták a kutatóknak ezt a témát. Valóban, az új szulfonamidokat egyáltalán nem volt nehéz előállítani. A szerves kémia ekkor már sokkal nagyobb feladatokat is képes volt megoldani, mint ezeknek az egyszerű szerkezetű anyagoknak a sorozatban történő előállítását. A kitenyésztett baktériumkultúrákon az in vitro tesztelés is nagyon egyszerű. Az in vivo kísérletekhez pedig legfeljebb csak sok idő és kísérleti állat kellett.

Először természetesen csak azt vizsgálták, hogy a szulfanilsav amidjában véghez vitt változások miként befolyásolják a nyert új szulfonamid hatékonyságát és tulajdonságait.

Mint ahogy azóta mindig, amikor a szerkezet és hatás empirikus összefüggésének az eredményeit vizsgáljuk, az eredmények felsorolása előtt feltétlenül meg kell jegyezni azt, hogy ebben a témakörben nincsenek általános és örök érvényű szabályok. Majdnem minden megállapításra van legalább egy kivétel, ami a közhiedelemmel ellentétben egyáltalán nem erősíti a szabályt, hanem „kilóg a sorból”, nem illik a statisztikába. Mégis, nagyszámú kísérletekből mindig lehet bizonyos törvényszerűséget levonni, amelyek aztán mindig hasznosíthatók. Így volt ez a szulfamidok körében elvégzett kísérletekkel is.

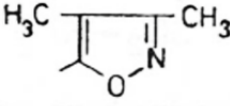
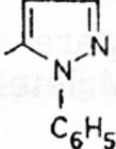
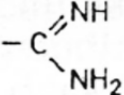

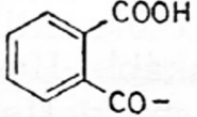


A para-amino-benzolszulfonsav-amid vagy fehér szulfamid

Ha alapvegyületnek a para-amino-benzolszulfonsav amidját tekintjük, az elvégzett kísérletekből a következőket állapíthatjuk meg.

- az orto- és meta- izomérek inaktívak;
- a benzolgyűrű helyettesítése más aromás gyűrűvel változó eredményeket mutat. Piridin- és tioféngyűrű esetén aktív, de kevésbé hatékony; naftalin- és kinolin gyűrű esetében teljesen hatástalan szulfonamid típusú vegyület keletkezik;
- az amid típusú aminocsoport (1) hidrogénjeinek kicserélésével kapjuk a legfontosabb szulfonamidok képviselőit. Ebben az esetben a kapott szulfonamid természetét a beépített szubsztituens jellege fogja meghatározni. Az alkilcsoportok általában csökkentik az aktivitást. Minél hosszabb az alkilánc, annál inkább. Hasonló hatásuk van az alliciklusoknak és a fenilcsoportnak. Heterociklusokkal érhető el a legkedvezőbb hatás. A leggyakrabban alkalmazott szulfonamidok ebbe a kategóriába tartoznak (szulfatiazol, szulfametin, neoxazol stb.);
- az 1-es aminocsoport acilezése szintén növeli a szulfamidok aktivitását (szulfacetamid).

Az eddig felsoroltakból az következik, hogy egy új szulfonamidtól akkor várhatunk terápiás szempontból kedvező tulajdonságokat, ha szerkezete megfelel a következő alapkövetelményeknek: a benzolgyűrű két para-helyzetű hidrogénjét helyettesítjük egy amino- és egy szulfamilgyökkel. Az aromás aminocsoport legyen lehetőleg szabad, az amid típusú aminocsoport egyik hidrogénjét pedig szubsztituálhatjuk valamilyen heterociklussal vagy acilgyökkel.

SZULFONAMIDOK			
$R_2 - \text{HN} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{NH} - R_1$			
ELNEVEZÉS		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	FEHÉR SZULFAMID	H	H
2	NEOXAZOL		H
3	SZULFAFENAZOL v. SZULFAFENILPIRAZOL		H
4	SZULFACETAMID	-CO-CH <sub>3</sub>	H
5	SZULFAGUANIDIN		H
6	FTALAZOL		

Amint látjuk, a szulfonamidoknak köszönhetően körvonalazódott egy olyan módszer, amelyet a gyógyszerkutatók eredményesen alkalmazhatnak. Egy adott gyógyszertípuson belül bizonyos számú kísérlet elvégzése után általános - vagy legalábbis majdnem általános - érvényű szabályokat állapíthatunk meg a kívánt szerkezetre vonatkozóan. A további új anyagokat,

természetesen csak az illető csoportokon belül, most már nem vaktában, tetszőlegesen állítjuk elő, hanem az ideális szerkezet irányában. Így lényegesen csökkenthető a kutatásra szánt idő és munka, hiszen az eleve hatástalannak ígérkező vegyületeket nem kell tesztelni, sőt elő sem kell őket állítani.

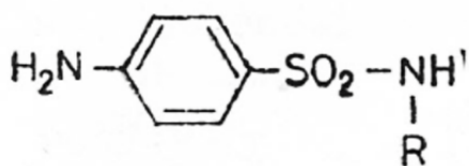
### **A mai gyógyszerkutatók vágyálma...**

Természetesen, ez a módszer is az empiriára alapoz. Alkalmazása is korlátozott, és mindig magában hordja a meglepetések lehetőségét. Mégis ez már egy lépés a gyógyszerek megtervezésének irányába. Figyeljük meg: itt a kívánt, vagyis az ideális gyógyszer szerkezetre nagyszámú kísérlet sor után következtetünk, majd a kísérletek következő fázisában ezt szerkezetet próbáljuk felépíteni. A kulcs-zár hasonlat segítségével a módszer a következőképpen értelmezhető: adva van egy ismeretlen szerkezetű zárunk, amibe kulcsokat próbálgatunk. Egy bizonyos idő eltelte után tudjuk, hogy milyen kulcsokat főlegesen kipróbálni és hogy milyen fogakat kell feltétlenül bereszelni a próbálandó kulcsokba. Tehát a kulcsokból igyekszünk a zár szerkezetére következtetni. Mennyivel egyszerűbb lenne, mennyi főleges munkától szabadulhatnánk meg, ha lehetőségünk lenne előbb a zár szerkezetét megismerni. Visszajutottunk ezzel a modern farmakológia legégetőbb kérdéséhez. A zár megismerése tulajdonképpen a gyógyszerek hatásmechanizmusának a feltárása. Hol hat a gyógyszer? Milyen élet funkciókban játszik szerepet? Milyen biomechanizmust vagy biokémiai folyamatot befolyásol vagy változtat meg? Hol van és milyen a szerkezete annak az ehrlichi értelemben vett receptornak, amihez a gyógyszer molekula kötődik? Ha ezekre a kérdésekre válaszolni tudunk, akkor elmondhatjuk, hogy ismerjük már a zár szerkezetét. Ekkor majd próbálgatások nélkül egyszerűen megtervezhetjük a zárat nyitó kulcsot, a betegséget gyógyító szer szerkezetét. A gyógyszer tervezés, a kívánt gyógyszer szerkezetének az elméleti úton való levezetése, az ún. „drug design” a mai gyógyszer kutatás vágyálma. Ez az a cél, amit sajnos még nem értünk el.

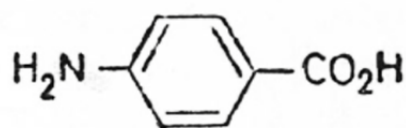
### **A kompetitív antagonizmus**

A célravezető út kétségtelenül a hatásmechanizmusok vizsgálatán keresztül vezet. Amit a gyógyszerek hatásmechanizmusáról eddig ismertünk, a sok részeredmény, az mind a modern farmakológiának köszönhető. Az egyik ilyen fontos részeredmény, az első általánosan elfogadott hatásmechanizmus-elmélet, a kompetitív antagonizmus elmélete. Az elmélet kidolgozását szintén a szulfonamidok körében végzett kísérletek tették lehetővé. 1940-ben *Woods* azt észlelte,

hogy a para-amino-benzoésav (PABS, vagy ahogy a szakirodalomban az angol elnevezés kezdőbetűiből rövidítve emlegetik, a PABA) antagonistája a szulfonamidoknak, azaz már kis koncentrációkban gátolja ezek bakteriosztatikus hatását. A halálos adag pneumokokkusszal fertőzött egerek szulfonamidos kezelésre életben maradtak de elpusztultak, ha a szulfonamiddal párhuzamosan kevés PABA-t is juttattak a szervezetükbe. A kísérletsort in vitro is elvégezték, és azt tapasztalták, hogy a baktérium a szulfonamid ellenére szaporodik, ha a tenyészetbe PABA is került. Az állatkísérletek során még azt is kimutatták, hogy a para-amino-benzoésav olyan funkcionális származékai is semlegesítik a szulfonamidok gyógyhatását, melyek az állati szervezetben valamilyen biokémiai folyamat eredményeképpen PABA-t tesznek szabaddá (pl. prokain, anesztezin, para-nitro-benzoésav stb.). Ez a megfigyelés arra készítette Woods és Fields angol kutatókat, hogy behatóan tanulmányozzák a PABA hatását különböző baktériumok növekedésére és szaporodására. Arra a következtetésre jutottak, hogy a PABA több mikroorganizmusnak életfontosságú anyagcseretermék. Életfontosságúnak nevezzük azokat az anyagcseretermékeket, vagy idegen szóval metabolitokat, melyek nélkül az illető mikroorganizmus nem tud növekedni és szaporodni. Számos ilyen metabolitot a mikroorganizmusok önmaguk szintetizálnak a táptalajban vagy a környezetükben jelenlevő anyagokból. Ennek a biokémiai folyamatnak a nyersanyagjait - tehát azokat az anyagokat, amelyeknek a jelenléte feltétlenül szükséges ahhoz, hogy a mikroorganizmusok a maguk életfontosságú metabolitjait szintetizálni tudják - növekedési faktoroknak nevezzük. Világos, ezek nélkül a mikroorganizmusok nem tudnak növekedni.



A szulfamidok általános képlete



PARA-AMINO-BENZOESAV  
(PABA)

A szulfonamidok és a PABA szerkezetének hasonlósága

Woodsék feltételezték, hogy a PABA számos patogén baktérium növekedési faktora. Ennek megfelelően a szulfonamidok bakteriosztatikus hatását ők a következőképpen magyarázzák:



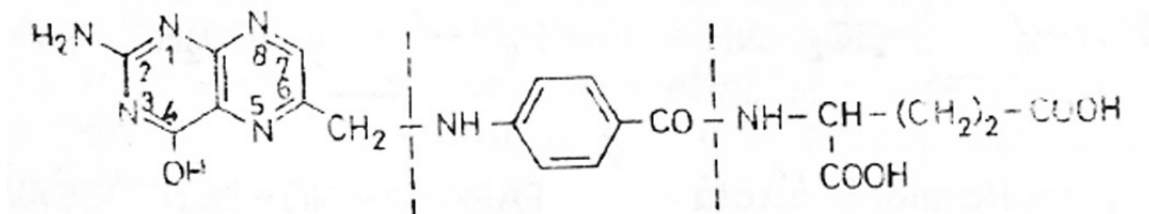
A szulfonamidok szerkezeti felépítése nagyon hasonlít a PABA kémiai szerkezetére. Ezért, ha a patogén baktérium környezetében egyaránt jelen van a szulfonamid és a PABA, az életfontosságú metabolit szintézisekor a mikroorganizmus nem tud különbséget tenni e két nyersanyag között. A szulfonamid mintegy versenyezni fog a para-amino-benzoéssavval, hogy melyik épüljön be a metabolit molekulájába. A két anyag között tehát kémiai kompetíció játszódik le, innen ered a kompetitív antagonizmus elnevezés. Viszont, egy olyan létfontosságú metabolit, amelyiknek a szerkezetében a PABA helyett egy szulfonamid-molekula épült be, már nem tudja ugyanazt a szerepet betölteni a mikroorganizmus élettevékenységében, mint amilyent az eredeti metabolit betöltött. Ennek következtében jelentkezik a zavar a baktérium növekedésében és szaporodásában, ami végső soron a baktérium pusztulását eredményezi.

### A folsav tanúbizonysága

Elképzelésük helyességét ragyogóan igazolta a pteroil-glutaminsav vagy folsav szerkezetének felderítése (1946, *Angier* és munkatársai).

A folsav, illetve ennek származéka a tetrahidrofolsav (THFA) számos mikroorganizmus létfontosságú metabolitja, és növekedési faktora. Olyan koenzimek képződésében játszik szerepet, melyek a nukleinsavak közbelső termékeinek a bioszintézisét irányítják (például a metionin metilezését vagy a purin képzést). A nukleinsavak pedig, amint az bebizonyosodott, minden élő sejt felépítésében részt vesznek.

A folsav szerkezete, amint az a képletből is látható, három részből tevődik össze: A vegyület para-amino-benzoéssavat tartalmaz glutaminsavhoz és egy pteridínszármazékhoz kapcsolva. A mikroorganizmusok létfontosságú metabolitja tehát tulajdonképpen a folsav, a PABA ennek csak egy építőköve. Ennek értelmében tehát a szulfonamid a folsav szerkezetéből szorítja ki a PABA-t. Az így keletkezett, folsavhoz hasonló vegyület azonban már nem képes az említett koenzimet felépíteni, enélkül viszont nem megy végbe a nukleinsavak szintézise, tehát a baktérium elpusztul.



A folsav vagy pteroil-glutaminsav

Mivel az enzimek igen kis mennyiségben ható biokatalizátorok, így érthetővé válik az a mélyreható változás amit az aránylag kis adagban alkalmazott szulfonamid okoz a nagyon nagy létszámban jelen levő baktériumok életfunkciójában, és ezen belül is éppen a szaporodás fázisában.

Bizonyított tény, hogy a szulfonamidok csak azokra a baktériumokra hatnak, amelyek nem tudnak a környezetükből folsavat felvenni, hanem ezt önmaguk kell szintetizálni. Azokra a mikroorganizmusokra pedig, amelyek a folsavat nem szintetizálják, hanem ezt képesek a közvetlen környezetükből felvenni tehát nincs szükségük PABA-ra, a szulfonamidok hatástalanok maradnak (pl. egyes enterokokkuszok). Ugyanez a helyzet a magasabb rendű állatok és az ember esetében is. Ezeknek a szervezetében a folsav csak mint vitamin játszik szerepet, tehát nem a szervezetük állítja elő, hanem a táplálékukkal együtt veszik fel a nekik szükséges mennyiséget. Ennek ismeretében most már természetes a szulfonamidok szelektív toxicitása. A gyógyszerként alkalmazott szulfonamid csakis a szisztémás keringésben jelenlevő patogén mikroorganizmusokra fogja kifejteni hatását, és az emberi szervezetet nem károsítja.

Az elmondottakból világosan következik, hogy minden szulfonamid antibakteriális hatásának a mechanizmusa azonos tehát az egyes szulfonamid-készítmények hatásspektruma között nincs különbség. Ellenben nagy különbség van köztük a felszívódásukat, az ionizálódási képességüket és a szervezeten belüli sorsukat illetően. Ezeknek a tulajdonságoknak a függvényében alkalmazzák más és más területeken az egyes szulfonamid alapanyagú gyógyszerkészítményeket.

A kompetitív antagonizmus ma már általánosan elfogadott hatásmechanizmus-elmélet. Az első olyan elmélet, amely a gyógyszermolekula által kifejtett hatásokat a celluláris szinten lezajló biokémiai folyamatok segítségével magyarázza. Segítségével nemcsak a szulfonamidok, hanem amint látni fogjuk, más gyógyszerek hatásmechanizmusát is magyarázni tudjuk. De távolról sem minden gyógyszerhatást! A kompetitív antagonizmus úgy tekinthető, mint az általános receptor elmélet egyik lehetséges változata. Itt a gyógyszermolekula úgy kapcsolódik a receptorhoz, hogy ezzel meggátolja egy nem kívánt folyamat végbemenetelét. A kompetitív antagonizmus helyes magyar fordítása ezek szerint „kompetitív gátló hatás”, vagy még inkább „azonos támadáspontért való vetélkedés” lehetne.

Az Ehrlich féle kulcs-zár hasonlattal élve itt a szulfonamid egy olyan kulcsnak tekinthető, amely a zárba helyezve meggátolja, hogy abba egy másik kulcs kerüljön.

## Fleming és az antibiotikumok

A kompetitív antagonizmuselmélet több új ún. antagonista gyógyszer bevezetésében játszott szerepet. Ezekről majd bővebben a következő fejezetekben beszélünk, most térjünk vissza egy, a kemoterápia végső diadalát jelentő gyógyszercsoporthoz, ismerkedjünk az antibiotikumokkal.

Az antibiotikumok felfedezése a XX. század tudományos vívmányai közül talán a legjelentősebbek egyike. A negyvenes években megjelent és rohamosan elterjedt antibiotikumok valósággal forradalmasították az élő kórokozók okozta betegségek gyógykezelését. Betegségek, melyeknek kifejlődését addig csak tehetetlenül szemlélte az orvos (gondoljunk csak az agyhártyagyulladásra, tüdőgyulladásra, idült szívbelhártya-gyulladásra, vagy a tuberkulotikus megbetegedésekre) aránylag könnyen kezelhetőkké váltak, és halálozási statisztikájuk alapvetően megjavult. Kezdeti sikeres terápiás alkalmazásukkor úgy nézett ki, hogy végre sikerült megtalálni az Ehrlich megálmodta „materia magna sterilisans”-t, ezt a mindent csírátlantató modern bölcsek követ, amely megszabadítja az emberiséget a baktériumok okozta fertőző betegségek átkától. Sajnos, a kórokozók rezisztenciája sokat rontott az antibiotikumok alkalmazásán. Ma már senki sem tekinti őket csodaszernek, de bizvást állíthatjuk, hogy az antibiotikumok jelentik azt a leghatékonyabb segítőeszközt, amit a gyógyszerkémia ez idáig az orvosok kezébe adott.

Időrendi sorrendben, de talán jelentősége szempontjából is, az első antibiotikum a penicillin. Ennek felfedezése, szerkezetének felderítése, laboratóriumi és nagyipari előállításának kidolgozása, majd totálszintézise, valamint a félszintetikus penicillinek bevezetése a terápiába, a gyógyszerkémiail tudományos kutatás egyik legragyogóbb fejezete.

A köztudat *Alexander Fleming* (1881-1955) véletlen és szerencsés kísérleteinek tulajdonítja a penicillin felfedezését. Pedig ennek az angol bakteriológusnak a munkássága nem volt előzmények nélküli, és végső soron ő maga még nem tudott gyógyászati célokat szolgáló penicillint előállítani.

Az antibiotikus hatás eredetét már a néphagyományban is megtalálhatjuk. Régebben, sőt primitív életközösségekben még ma is, gyakran használják a gennyes sebek gyógyítására a pókhálót, a trágyát vagy a penészes kenyeret.

Abból a megfigyelésből kiindulva, hogy a talaj és az állóvizek az idők folyamán nem váltak a különböző fertőző betegségek gócpontjaivá, pedig az elhullott állatok hulláiból a baktériumok milliárdjai kerülnek ezekbe, többen is arra a következtetésre jutottak, hogy a patogén

baktériumokat valószínűleg más mikroszkopikus élőlények pusztítják el. A mikroszkopikus élőlények ilyen jellegű antagonizmusára már Pasteur felhívta a figyelmet. *Victor Babes* (1854-1926) pedig munkásságának elején, amikor még mint Pasteur munkatársa tevékenykedett, ennek az antagonizmusnak - az antibiózisnak (az elnevezés a szimbiózis ellentétéként adódott) - a gyógyászati lehetőségeire is rámutatott. Jóval a penicillin felfedezése után egy lyoni könyvtáros véletlenül rábukkant egy 56 oldalas tanulmányra, amelyet *E. Duchesne* (1874-1912) tett közzé. Ez a fiatal lyoni katonáorvos Fleming előtt kerekén 30 évvel már felfigyelt a penészgomba és a baktériumok élethalálharcára. Kísérletei során tapasztalta, hogy a zöld penész, a *Penicillium glaucum* elpusztítja a nedves táptalajra vitt *Escherichia coli* baktériumokat. Felfedezését tengerimalacokon is kipróbálta. A két csoportba osztott kísérleti állatok közül csak annak a csoportnak a tagjai éltek túl az *E. coli*-val történt fertőzést, amelyiket penésztenyésztéssel benőtt húslevesrel kezelt. Katonai szolgálata, huzamosabb betegsége és korai halála nem tették lehetővé kísérleteinek a folytatását, kortársai pedig nem ismerték fel megfigyeléseinek jelentőségét. Később a már Nobel-díjas Fleming egy lyoni beszédében szerényen megemlíti, hogy amíg ő egy szerencsés véletlen folytán jött rá egy penészféleség baktériumölő hatására, addig méltatlanul elfeledett elődje ugyanerre a következtetésre rendszeres kutatásainak nyomán jutott el.

Mindezek ellenére mégis Fleming hozzájárulását tartja döntőnek a tudományos világ, mert ahogyan azt *Francis Darwin* (a nagy *Charles Darwin* fia) találóan megállapítja: A tudomány világában mindig azt illeti a hírnév, akinek sikerül a világot meggyőznie, és nem azt, akinek az agyában az ötlet először megszületett.

A létért való küzdelem jegyében a mikroorganizmusoknak is többféle lehetőségük van egymást megsemmisíteni. Az egyik, és az antibiotikus hatás szempontjából legfontosabb lehetőségük az, hogy anyagcseréjük során olyan anyagokat bocsátanak a környezetükbe, amelyek más mikroorganizmusokra mérgezőek. Ezeket, az anyagokat nevezzük antibiotikumoknak.

Fleming 1929-ben közli, hogy észlelte egy penészféleség baktericid hatását egy kitenyésztett sztafilokokkusz-kultúrán. Kimutatta, hogy annak a levesnek a szűrlete, amelyikben a *Penicillium notatum* szaporodott, egész sor közönséges kórokozó baktérium szaporodását gátolja. A gomba által termelt antibakteriális anyagot Fleming penicillinnek nevezte el. Mivel tapasztalta, hogy a penicillinnek semmi ártalmas hatása nincs az emberi szervezetre, javasolta a terápiás kísérletek megkezdését.

Igen ám, de mindez még a szulfonamidok felfedezése előtti időben történik (láttuk, Domagkék csak 1935-ben közlik a prontosilal végzett kísérleteiket), amikor a kortársak még elég szkeptikusan szemlélték a baktériumok kemoterápiájának problémáját. Továbbá, a Fleming által előállított oldat még eléggé szennyezett volt, és csak kis koncentrációban tartalmazta a penicillint. Ilyen körülmények között ez a nagyon érzékeny anyag bomlékony. Valószínűleg az első terápiás kísérletek ezért nem vezettek a kívánt eredményre.

### **A penicillin rögzös diadalútja**

Tíz évnek kellett elteltie, amíg a penicillin újra felkelti az érdeklődést. Ekkor, 1939-ben, sikerült a Howard Florey által vezetett oxfordi kollektívának a penicillint tiszta amorf por alakban előállítani. Az ezzel az anyaggal végzett állatkísérletek, és majd a klinikai próbálkozások eredményei óriási érdeklődést keltettek. A kezdeti jó eredmények mellett még két igen fontos körülmény is közrejátszott abban, hogy a penicillin éppen akkor az érdeklődés középpontjába kerüljön.

Az egyik, a szulfonamidok sikeres alkalmazása. A prontosil után alkalmazott szulfonamidok rendkívül hatékonysága most már meggyőzte a kemoterápia legádázabb ellenzőit is. 1939-ben a kutatók már hittek a kórokozók vegyszeres legyőzésében, és úgy tűnt, hogy a penicillin a szulfonamidoknál is hatékonyabb szernek ígérkezik.

A másik szerepet játszó tényező kétségtelenül a második világháború. Az ekkor már javában dúló világégés igencsak megnövelte az érdeklődést a gyulladásgátló és fertőzésellenes gyógyszerek iránt.

A szövetségesek hamarosan átlátják, hogy a penicillinkutatásnak hadászati jelentősége van. Az angolok és amerikaiak publikációs zárlatot rendelnek el minden penicillinnel kapcsolatos kísérletre, és hihetetlen anyagi és emberi erőket mozgósítanak a vegyület szerkezetének felderítésére és az ipari előállítás kidolgozására.

Angliában kormánybizottság alakul a penicillinkutatás irányítására, és az Egyesült Államokban az ipari üzemek egész sorát vonják be a kísérletekbe. A kutatómunka összehangolása érdekében az óceán két partján hetenként készülnek az ún. PEN jelentések. Ezekben a „szigorúan bizalmas” jelzővel ellátott levelekben a két ország kutatói a legapróbb részletekről is tájékoztatják egymást. Az egész munka, a jól megszervezett, összehangolt és központilag irányított kutatás, kísértetiesen hasonlít a Los Alamos-i atombomba-kísérletekhez. Csak az eredmény volt „kissé” más.

A kutatás részleteiről, a penicillin szerkezetének felderítéséről és az ipari szinten történő előállítás kidolgozásáról a világ csak a háború befejezése után értesülhetett, de a gyógyszert már 1944-ben alkalmazták. Először 1945. decemberében közölnek a szerzők részleteket az elvégzett munka fontosabb eredményeiről. Ezek a Science és Nature folyóiratokban megjelent szemelvények azonban még nem tükrözik egészében az elvégzett hatalmas munkát. Az egész kísérletsor részletes leírását csak az 1949-ben megjelent, több mint ezer oldalas könyv tartalmazza. Ez a *The Chemistry of Penicillin* (Princeton University press, 1949) címen megjelent mű a nem szakember számára is izgalmas olvasmány. Több ezer kutató több éves munkája van összesűrítve ebben az első olyan könyvformában megjelent műben, amely egy gyógyszer szerkezetének felderítésére és előállítására vonatkozó kísérletekről szól. Az alap- és az alkalmazott kutatás ragyogó összefonódása, a célirányos kutatás hatékonysága, a különböző kutatócsoportok munkájának mesterei összehangolása jellemzik többek között ezt az azóta is egyedülálló munkát, és természetesen magát az egész véghezvitt kísérletsort.

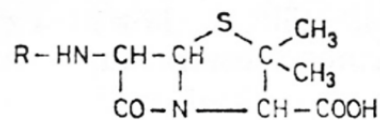
A több mint három évig tartó intenzív kutatómunka során számos váratlan fordulat, tudományos értelemben vett meglepetés nehezítette az aránylag egyszerű felépítésű vegyület szerkezetének felderítését. A penicillin alkotóelemeinek vizsgálatát célzó első elemi analízisekből például kimaradt a kén. Ez a 82-es atomsúlyú elem elég ritkán szerepel a természetben előforduló szerves vegyületekben. Így az első molekulasúly meghatározására irányuló kísérletek során a kutatók azt hitték, hogy a szén, hidrogén és nitrogén mellett kettővel több 16-os atomsúlyú oxigén alkotja a penicillin összképletét. A minőségi próbák jelezte kénről sokáig azt feltételezték, hogy csak, mint szennyeződés van jelen. Szintén csak egy bizonyos idő elteltével vették észre, hogy az Egyesült Államokban bioszintézissel előállított és vizsgált penicillin nem mutatja teljes mértékben ugyanazokat a kémiai tulajdonságokat, mint az Oxfordban vizsgálat alá vett antibiotikum. Az amerikai penicillinben nem volt jelen a telítetlenségre utaló kettős kötés, továbbá a savas körülmények között végzett hidrolízis során a kapott reakcióelegyben fenil-ecetsavat lehetett kimutatni. Az angolok ugyanilyen körülmények között delta-z-pentenil-karbonsavat nyertek.

Csak jóval később derült ki, hogy a ma betűkkel jelzett különböző penicillinformák, a minden penicillinben megtalálható 6-amino-penicillánsav származékainak tekinthetők. Az aminocsoporthoz kapcsolódó különböző oldalláncok (R) jellege a bioszintézis körülményeitől

függően különbözőképpen alakulhat ki. Az angolok az F-, az amerikaiak a G-penicillint állították elő, és ezekkel folytatták a kísérleteket, természetesen anélkül, hogy ezt ők akkor tudták volna.

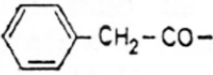
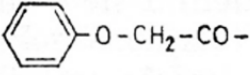
A lebontással végzett szerkezetfelderítő kísérletek során meleg savas hidrolízissel minden penicillinből az ún. penicillamint kapták. Aránylag elég hamar kiderült, hogy ez tulajdonképpen egy tioaminosav - a béta, béta-dimetil-cisztein - aminek a szerkezetét szintézissel is igazolták. A természetes aminosavakkal ellentétben azonban ennek a konfigurációja nem a várt L-sorozatnak felelt meg; hanem a D-nek.

## AZ ISMERTEBB PENICILLINEK

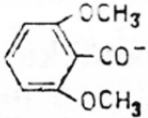
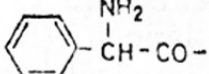
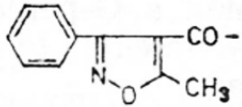
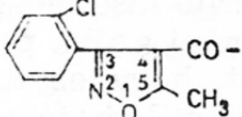
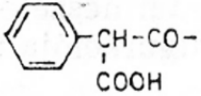


R = H = 6 - aminopenicillánsav

### I TERMÉSZETES PENICILLINEK

	R =	ELNEVEZÉS
1	 $\text{CH}_2-\text{CO}-$	Benzilpenicillin vagy PENICILLIN G
2	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CO}-$	$\Delta^2$ Pentenilpenicillin vagy PENICILLIN F
3	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$	n-amilpenicillin vagy DIHIDRO F PENICILLIN
4	 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$	Fenoximetilpenicillin vagy PENICILLIN V
5	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$	n-heptilpenicillin vagy PENICILLIN K

### II FÉLSZINTÉTIKUS PENICILLINEK

6		2,6-dimetoxifenil- penicillin vagy METICILLIN
7		Aminobenzilpenicillin AMPICILLIN
8		3-fenil-5-metil-4-izoxa- zolitpenicillin vagy OXACILLIN
9		3(2-klórifenil)-5-metil-4- -izoxazolipenicillin CLOXACILLIN
10		alfa-karboxi-benzil- penicillin CARBENICILLIN



Nagyon sok nehézséget okozott a penicillin négytagú ún. béta-laktám-gyűrűs szerkezete. Ez a nagyon bomlékony gyűrű egyáltalán nem jellemző a természetben előforduló vegyületekre. Nagyon sok kísérleti adat utalt már a penicillin béta-laktám gyűrűs szerkezetére, mégsem akarták a kutatók sokáig elfogadni ezt a feltételezést, pontosan a négytagú laktámgyűrű ún. gyűrűtenzió okozta bomlékonysága miatt. A penicillin szintézisére irányuló kísérletek is sokáig pontosan ennek a gyűrűnek a nehéz előállíthatóságán buktak meg. A háború alatt nem is sikerült a penicillin szerkezetét szintézissel is igazolni. Az ipari előállítás, amelyet 1943 nyarán az amerikaiak kidolgoztak, bioszintézisen alapult. A penicillint termelő gombát fermentáló edényekben, különböző táptalajokon kitenyésztették, és e tápoldatból megfelelő eljárásokkal kivonták és kristályosították a hatóanyagot. A G-amino-penicillánsavhoz kapcsolódó oldalláncot adalékanyagokkal. ún. prekursorokkal (a G-penicillin esetében ez éppen a fenil-ecetsav) alakították ki. A penicillin totálszintézisét *Sheehan* és *Henery-Logan* majd csak 1957-ben oldja meg, vagyis akkor, amikor a penicillin már jó tíz éves diadalmas múltta tekinthet vissza. A háború utolsó éveiben és az ezt követő években igen hamar elterjedt a penicillin. A gyulladásos és fertőző betegségekben elért rendkívül látványos eredmények hatására, valamint a penicillin igen gyenge toxicitása és a nagyon ritkán jelentkező mellékhatások következtében, világszerte nagyarányú antibiotikum kutatás bontakozott ki. Ezeket az esztendőket a gyógyszerkutatás „aranykora”-ként emlegetik.

### **A sztreptomicin és a többiek**

Még 1940-ben izolálja Waksman a *Streptomyces Griseus* sugárgomba-tenyésztéből a sztreptomicint, aminek hamarosan ipari előállítását is kidolgozzák. Az intenzív kutatómunka eredményeképpen egyre-másra jelennek meg a hatásos antibiotikumok. Időrendi sorrendben, és csak a legfontosabbakat említve: a kloramfenikol (1947), klórtetraciklin (1948), oxitetraciklin(1950), eritromicin (1952), tetraciklin (1953) stb. Egy-egy új antibiotikum előállítása nagyjából a következő kutatási részfeladatokat tartalmazza: egy új, antibiotikumot termelő mikroorganizmus kitenyésztése (forrásul általában a talaj, a víz vagy a levegő szolgálhat), az antibiotikum izolálása és ennek antibakteriális és farmakológiai vizsgálata, a hatóanyag tiszta állapotban való kinyerése, szerkezetének felderítése. Ha az anyag érdeklődésre tarthat számot, úgy következik az antibiotikum szintézise vagy mikrobiológiai úton történő előállításának a kidolgozása, terápiás felhasználhatóságának a tanulmányozása, valamint a mellékhatások felmérése (az ún. monitorozás).

Mindez szakembert és időt, tehát igen nagy költséget igénylő feladat. Ennek ellenére az egyre újabb antibiotikumok utáni kutatás ma sem szünetel. Sőt. Napjaink új gyógyszerei közül általában minden második antibiotikum.

### **A baktériumok ellenállása**

Tehát joggal kérdezhetjük meg: miért kell időt és pénzt nem kímélve újabb és újabb kórokozók elleni szerek után kutatni, ha már az első antibiotikum, a penicillin, rendkívül hatékony gyógyszernek bizonyult? A kérdés egyrészt magának a gyógyszerkutatásnak az alapproblémája. Miért kell egyáltalán új gyógyszerek előállításán fáradozni, mikor nagyjából már minden betegség ellen van hatékony ellenszerünk? Erre az általános kérdésre a következő fejezetben majd részletesen visszatérünk. Itt most e kérdésnek csak az élő kórokozókra vonatkozó sajátos vetületével kívánunk foglalkozni: ez a kórokozók rezisztenciájának a problémája.

A kezdeti látványos eredmények után, az antibiotikumok mind szélesebb körben való alkalmazásakor, először csak ritkán, majd mind gyakrabban jeleztek az orvosok olyan megbetegedéseket, melyeknél az antibiotikus kezelés várt hatása elmaradt. Olyan betegségek kórokozói is dacoltak a hatóanyaggal, melyek korábban azonnal reagáltak. Kísérleti úton is igazolták, hogy a fokozatosan növekvő koncentrációjú antibiotikumot tartalmazó táptalajon kitenyésztett mikroorganizmusok idővel „hozzászoknak” az illető antibiotikumhoz, és így ennek baktériumölő hatása már nem érvényesül. Tehát a fertőzést okozó baktériumok mintegy ellenállóvá, rezisztenssé válnak az azelőtt sikeresen alkalmazott antibiotikummal szemben.

A baktériumok rezisztenciájára, amint láttuk, már Ehrlich felhívta a figyelmet. A jelenség okát ő azzal próbálta magyarázni, hogy a kórokozók megváltoztatják receptoraik szerkezetét. Ehrlich itt is nagyszerűen ráértett a lényegre.

A kórokozók rezisztenciáját okozó folyamatoknak ma már nagyjából ismerjük a mechanizmusát. A létért való küzdelem és az élővilág alkalmazkodóképessége néven ismertté vált darwini evolúciós elmélet bizonyítéka ez a mikroszkopikus élőlények körében.

A baktériumok is igyekeznek védekezni az antibiotikummal szemben. Erre két lehetőségük is van: vagy lebontják, és így hatástalanítják az antibiotikumot alkotó vegyi anyagot, vagy szerkezetükben úgy változnak meg, hogy az antibiotikum-méreg hatástalan maradjon rájuk.

Az első változatnak megfelelően számos penicillin rezisztens baktérium termeli az ún. penicillináz enzimet, ami katalizálja a természetes penicillinmolekula béta-laktám-gyűrűjének hidrolízisét (ezért béta-laktamáznak is szokták nevezni), és így ez elveszti aktivitását.

A strukturális elváltozást természetesen nem úgy kell értelmezni, hogy ez egy olyan folyamat, amelyet a baktérium tudatosan, védekezésképpen végez el. A baktérium nem azért változik meg, hogy alkalmazkodjék, se nem „szokik hozzá” az, antibiotikumhoz. Ez a baktérium evolúciója. *Jacques Monod* szerint az evolúciónak három alapvető folyamata van: másolás, mutáció és szelekció.

A fertőzéskor jelenlevő baktériumok milliárdjai között lehet egy, amelyiknek az önmegismétlést és az életfolyamatokat szabályozó DNS (deoxiribonukleinsav) struktúrája más mint a többinek. Ennek oka valószínűleg egy spontánul végbement génmutáció. A DNS, mint tudjuk, az örökletes tulajdonságok információinak a hordozója. Ha a mutáció éppen azt az információt befolyásolja, amely a baktérium receptorát érinti tehát pontosan azt az anyagot, amin az antibiotikum a hatását kifejti (például a penicillin esetében a baktériumok sejtfalát kiépítő enzimet), akkor erre a megváltozott struktúrájú baktériumra az antibiotikum nem fog hatni.

Az antibiotikus kezelés során elpusztulnak ugyan az érzékeny baktériumok milliárdjai, de ez az egy túlélő egyed lévén a DNS molekulájában beállott szerkezet örökletes - tovább szaporodva most már ellenálló utódokat hoz létre. A rezisztencia kialakulásában tehát az antibiotikum szerepe nem más, mint hogy szelektálja, mintegy dúsítja a rezisztens kórokozók koncentrációját. Az evolúció során a szelekció mindig a véletlen termékeire hat, mégpedig úgy, hogy azok az egyedek maradnak fenn, amelyeknél a mutáció nem gyengíti, hanem erősíti az alkalmazkodáshoz szükséges tulajdonságokat.

Az ellenálló kórokozók a szervezetből kijutva most már rezisztens járványokat indíthatnak. Elképzelhető, hogy hosszú távon csak a rezisztens törzsek maradnak életben. Még szerencse, hogy a rezisztenciának ez az örökletes válfaja általában csak egy antibiotikummal szemben ellenálló baktériumtörzseket eredményez. Így az ilyen járványok leküzdhetők egy másik antibiotikum alkalmazásával. Az esetenként legcélszerűbb antibiotikum kiválasztása manapság az ún. antibiogrammak segítségével történik, aminek elkészítésére bármelyik klinikai laboratórium képes.

Az antibiotikumokkal szembeni rezisztenciának ez az örökletes változata önmagában még nem jelentett volna túl nagy veszélyt, hiszen az egyre bővülő antibiotikum készlet minden további nélkül elegendő lett volna az aránylag lassan terjedő örökletes rezisztencia leküzdésére.

### **A „fertőző rezisztencia”**

Lényegesen nagyobb aggodalomra ad viszont okot a rezisztenciának egy másik változata, az úgynevezett „fertőző rezisztencia”. Ennek lényege a következő: addig, amíg az örökletes rezisztencia esetében a baktériumok az egyes antibiotikumokkal szemben tanúsított ellenálló képességüket csak közvetlen ivadékaiknak adták át, a fertőző rezisztencia esetében a mikroorganizmusok a rezisztenciát más, sőt néha más megbetegedéseket okozó baktériumoknak is képesek továbbítani. Ez a folyamat tehát sokkal gyorsabban terjed, mint az örökletes rezisztencia. Továbbá, ennek során, amint azt tapasztalták, egyszerre több antibiotikummal szemben is ellenállóvá válhat a kórokozó.

Csak az utóbbi években figyeltek fel a kutatók erre a jelenségre. Tanulmányozása során kiderült, hogy csak olyan baktériumfajtáknál lép fel, amelyeknek a felépítésében plazmid is szerepel. Az egysejtű élőlények rendszerint egyetlenegy nagyobb gyűrű formájában tartalmazzák a különböző számú DNS molekulákat. Ez a baktérium örökletes tulajdonságainak hordozója. Szokás baktériumkromoszómának is nevezni. Számos olyan baktérium létezik, amely e kromoszóma mellett még egy-egy speciális képesség megörökítésére - egy egészen kis gyűrűben is tartalmazzák DNS-eket. Ezt a kisebb DNS-ből szőtt gyűrűt nevezzük plazmidoknak, és az a bizonyos speciális képesség ebben az esetben a fertőző rezisztencia. Ezeknél a plazmidokat is tartalmazó baktériumoknál felismerhető a primitív szexualitás egy válfaja. Ennek során két baktérium pontosan még nincs meghatározva, hogy milyen kritériumok alapján, de úgy lehet elképzelni, mintha két ellentétes nemű egyed tenné ezt - összeolvad; és kicserélik egymás közt a genetikai információikat. A már rezisztens egyed így átadja azt az örökletes tulajdonságát, amely az antibiotikummal szembeni ellenállóságára vonatkozik.

Nagy szerepet játszott és játszik ebben a folyamatban az a tény, hogy a bélflóra nem kórokozó baktériumai a túlzott mértékű és sokszor indokolatlanul használt antibiotikus kezelések során rezisztenssé váltak. Ezek a még nem kórokozó, de rezisztens egyedek, kórokozó, de még érzékeny törzseket fertőzhetnek ellenállóvá.

Ezek után most már könnyen érthető, hogy az antibiotikum kutatás még ma is - negyven évvel a penicillin ipari előállítása után - egyre csak fokozódik. Gyógyszerkincsünk legértékesebb képviselőit próbálják így megmenteni a kutatók a terápia számára.

### **Az úgynevezett félszintetikus készítmények**

A természetes penicillinek penicillináz-érzékenységét például egészen jól sikerült csökkenteni az úgynevezett félszintetikus készítményekkel.

*F. R. Batchelor* és munkatársai 1959-ben izoláltak a 6-amino-penicillánsavat. Ennek nagyipari előállítása után lehetővé vált az olyan félszintetikus penicillinek készítése is, amilyeneket bioszintézissel nem lehet előállítani. Így több új hatásspektrumú, a penicillináz enzim hatásának ellenálló és saválló félszintetikus penicillint sikerült előállítani, melyek közül a legismertebbeket a táblázatban is feltüntettük. A saválló penicillinek előnye, hogy ezek jól alkalmazhatók orálisan, tehát szájon keresztül is, mivel a gyomorsav nem hatástalanítja őket.

Amint látható, maga a penicillin tulajdonképpen gyűjtőnév. E fogalomkörbe számos természetes és félszintetikus származék tartozik. Így a penicillin egységes hatásáról vagy alkalmazhatóságáról nem is beszélhetünk.

### **Csak részben tisztázott...**

A különböző penicillinek a többi ismert antibiotikummal együtt, úgyszólván az összes patogén baktériumok ellen jó hatásfokkal alkalmazhatók. Az antibiotikumok alkalmazhatóságát nagymértékben elősegíti az, hogy hatásspektrumuk nem azonos, részben átfedik, részben kiegészítik egymást. Viszont, sajnos, közös az a tulajdonságuk, hogy vírusokra nem hatnak. Vírusos megbetegedések esetében - az antibiotikumokat jobbra csak az esetleges szövődmények elkerülése végett alkalmazzák.

Az antibiotikumok baktériumokra kifejtett hatásának minden részletet még nem ismerjük pontosan. Hatásmechanizmusuk csak részben tisztázott.

A penicillin az osztódó, szaporodó, baktériumokra hat tehát hatása bakteriosztatikus. A nyugalomban levő kórokozókat a penicillin nem pusztítja el. A szaporodási fázisban levő baktériumok viszont már igen kis mennyiségű penicillinnel történő találkozás után jellegzetes változásokon mennek át. Megnyúlnak, megszélesednek, általában hatalmas és bizarr formákat öltenek, majd elpusztulnak.

Megállapítottak, hogy a baktériumok felveszik szervezetükbe a penicillinmolekulát. A baktérium sejtfalához kötődik, és meggátolja ennek normális kialakulását. Nagyon valószínű, hogy annak az enzimnek a működését akadályozza meg, amely katalizálja számos fontos alkotórész beépülését a sejtfalba. A baktérium morfológiai egységét a sejtfal biztosítja. A ki nem alakuló sejtfal a baktériumok szaporodását teszi lehetetlenné.

A penicillinhez szerkezetileg hasonló cephalosporinok szintén a baktériumok sejtfalára hatnak. Más antibiotikumok, mint például a sztreptomycin, eritromicin vagy kanamicin a kórokozók anyagcseréjére fejtik ki specifikus hatásukat: a baktériumok fehérjeszintézisét akadályozzák. A kloramfenikolról tudjuk, hogy riboszóma szinten gátolja a fehérjeszintézist. Ismét mások a baktériumok sejtmembránjára hatnak, vagy a nukleinsavak anyagcseréjét befolyásolják.

Az antibiotikumok nem kizárólagosan csak a baktériumokra hatnak. Sok esetben sikerrel alkalmazhatók férgek, gombák, esetleg más mikroorganizmusok (spirokéták, rickettsiák, chlamydiaceák stb.) ellen is.

Az antibiotikumok alkalmazása nagyon széles körű. Jelenleg az egész világon előállított gyógyszereknek több mint a fele antibiotikum. Rendkívül kiterjedt felhasználásuk azonban csak részben indokolt, sokszor feleslegesen alkalmazzák őket. Házi szerekké váltak, amelyeket tömegmérétekben fogyasztanak, gyakran indok és orvosi rendelés nélkül is. Néha a kezelőorvosok részéről sem előzi meg kellő körültekintés a javallásukat. Az Egyesült Államokban például kimutatták, hogy az összes betegek majdnem 80%-a antibiotikus kezelést is kap, ami nincs arányban a betegségek milyenségével.

Az antibiotikumok, épp úgy mint a pszichofarmakonok, a jelenkor divatgyógyszerei. Pedig indokolatlan felhasználásuk vagy a kemoterápiás kezelés alapelvének be nem tartása (az adekvát dózison aluli vagy a nem kellő ideig folytatott kezelés) nagymértékben hozzájárul a kórokozók rezisztenciájának kialakulásához. A mindjobban elterjedő rezisztencia viszont nagyon csökkenti a legértékesebb gyógyszerünk hatékonyságát.

A túlzott antibiotikum fogyasztás káros mellékhatásai közül feltétlenül meg kell említenünk, hogy megzavarja a bélflóra normális egyensúlyát, és néha allergiás túlérzékenységet okoz.

## A vitaminok

A kemoterápia fejlődése mellett a XX. századi gyógyszerkutatás még egy egész sor más területen is nagyszerű eredményeket mutathat fel. Olyan fontos gyógyszer-kategóriák, mint a vitaminok, hormonok, nyugtatók, szív- és érrendszeri megbetegedések gyógyszerei stb. mind az e századi rendszeres kutatómunkának köszönhetik megjelenésüket és a mai napig tartó fejlődésüket. Nem e könyv feladata, hogy ezekkel részletesen foglalkozzék, de mutatóban hadd említsünk meg egypárat a fontosabb eredményekből.

A vitaminokra, ezekre a fontos élettani folyamatokban szerepet játszó anyagokra, amelyek elsősorban a táplálékkal jutnak a szervezetbe, először *Hopkins* (1861-1947) hívta fel a figyelmet. Ő mutatta ki, hogy a tejben nagyon kis mennyiségben olyan anyagok vannak jelen, amelyek nélkül az emlős állatok növekedése nem megy végbe.

Elnevezésük onnan ered, hogy mikor *K. Funk* (1884-1967) lengyel biokémikus 1912-ben a beriberit megszüntető anyag kémiai tulajdonságait tanulmányozta, azt tapasztalta, hogy ez a hántott rizs héjában jelenlevő vegyület (mint később kiderült a B<sub>1</sub> vitamin) bázikus aminocsoportot tartalmazott. Mivel más hiánybetegségeket megszüntető anyag is mutatta ezt a tulajdonságot, Funk feltételezte, hogy ezek a vitális fontosságú anyagok mind aminok. Amint később bebizonyosodott, egyáltalán nem minden vitamin bázikus, és aminocsoportot sem tartalmaz mindegyik. A vitamin elnevezés azonban megmaradt.

Ha a táplálék nem tartalmaz elég vitamint, ha a felszívódás zavart szenved, vagy a szervezet igénye erősen megnő, és a vitaminok vétele az igény alatt marad, hipovitaminózisról beszélhetünk. Ennek tünetei, ha még nem alakultak ki irreverzibilis változások, a vitamin bevitelével azonnal megszüntethetők. A teljes vitaminhiány (az avitaminózis) nagyon ritka, de a fontosabb vitaminok hiánya néha halálos következményekkel is járhat.

Fokozott a vitaminok szükséglete a növekedés korszakában, a terhesség és szoptatás idején, vagy hosszabb betegségekben.

Ma már több mint húsz vitamint ismerünk. Nevüket általában nagybetűkkel és számokkal jelzik, de szerkezetük megismerése után természetesen a kémiai elnevezésüket is használják.

Az A, B<sub>1</sub> és B<sub>2</sub>, a C, a D<sub>2</sub> és E valamint a K és P vitaminok létezésének bizonyítása, szerkezetük felderítése és előállításuk a két világháború közti időszakra esik, és olyan Nobel díjjal is jutalmazott kutatók szerepelnek a vitaminkutatással foglalkozók névsorában mint: *Ch.*

*Eijkman, F. G. Hopkins, Szent-Györgyi Albert, A. Windaus, W. N. Haworth és mások. Dorothy Crowfoot-Hodgkin a B<sub>12</sub> szerkezetét az ötvenes évek elején bizonyította be.*

Az eddig megismert vitaminok aránylag könnyen előállítható, általában jól kristályosítható, zsírokban vagy vízben oldhatószeres anyagok. Ma már a legtöbb vitamint szintetikus úton is gyártják, és tápszerekhez keverve vagy gyógyszer formában olyan esetekben adagolják, amikor a vitaminszükséglet csak a táplálékból nem biztosított.

A vitaminok bevezetése a gyógyászatba igen nagy jelentőségű. Az ésszerű táplálkozás mellett feltétlenül a vitaminkészítmények is hozzájárultak az emberi teljesítő- és ellenálló képesség növeléséhez, az akcelerációhoz, valamint az átlagos testmagasság és életkor megnövekedéséhez. Azonban jó tudni, hogy az optimális mennyiség fölött bevitt vitamin többnyire hatástalan marad a szervezetre. Az egészséget nem javítja, és nem segíti elő a szervezet fejlődését se. A fölösleges vitaminmennyiséget a szervezet kiüríti, így túl nagy adagokban alkalmazni őket teljesen felesleges.

Valószínűleg ma még nem minden vitamint ismerünk. Számos jel arra mutat, hogy még léteznek olyan vitamintulajdonsággal rendelkező anyagok, amilyenekre az emberi szervezetnek szüksége van. Nem ismerjük azonban az élettevékenység során lejátszódó biokémiai folyamatok mindegyikét, így hát csak következtetni tudunk. Tehát, mint a gyógyszerkémiaiban annyi más, még a vitaminkutatás sem lezárt folyamat.

### **Az adrenalintól a fogamzásgátlókig**

Az adrenalin 1901-ben történő izolálásától a mai korszerű fogamzásgátló szerekig igen nagy utat járt be a hormonkémia.

A belső elválasztású mirigyek által termelt hormonok szerepének tisztázása, ezeknek a néha nagyon bonyolult felépítésű anyagoknak a szerkezetbizonyítása, előállításuk és alkalmazásuk a gyógyászatban lehetővé tette az orvostudomány egy új ágának, az endokrinológiának a kifejlődését. Az endokrinológia sikereit annak köszönheti, hogy számos rendellenesség okozója éppen a belső elválasztású mirigyek hipo- vagy hiperfunkciója, s ezt a különböző hormonkészítményekkel szabályozni lehet.

A tiroid, paratiroid és antitiroid anyagoknak; az inzulinak; a mellékvesekéreg hormonjainak, a kortikoszteroidoknak; valamint a nemi hormonok közül az androgén, ösztrogén, progesztogén és gonadotrop hatású anyagoknak az egyszerű felsorolásából már



következtethetünk arra, hogy milyen óriási jelentősége van ezeknek a hormon alapanyagú készítményeknek a terápiás alkalmazásban.

Mivel szerkezetük igen bonyolult, kémiai úton történő előállításuk nem gazdaságos. Félszintetikus módszerekkel állítják elő őket, úgy, hogy természetben található formájukat kivonják, és ezeken hajtják végre a kívánt szerkezeti változásokat. Általában állati szerveket (pl. disznóepe) vagy növényeket (szolánumpfajták) használnak kiinduló anyagként, és mivel ezekben csak igen kis mennyiségben van jelen a hatóanyag, a hormonkészítmények nagyon drágák.

### **A nyugtatók, altatók tömege**

A század első évtizedében jelentek meg a nyugtató és altató tulajdonsággal rendelkező barbitursav-származékok (veronál, luminál stb.), melyek hatásukat a központi idegrendszerre fejtik ki. Az azóta eltelt idő során a központi idegrendszer gyógyszerterápiája is hatalmasat fejlődött. A kidolgozott jó hatékonyságú általános érzéstelenítők - a narkotikumok - (klóretil, viniléter, evipán, halothán stb.), valamint a kábító-fájdalomcsillapítók (morfin- és kodeinszármazékok), közvetve, a sebészet fejlődését is elősegítették.

A különböző nyugtató- és altatószerek: barbiturátok, a bromural, a dormital stb. után, megjelentek a trankvillánsok vagy ataraktikumok. Mindkét elnevezés e szerek jellegzetes megnyugtató hatására utal: a latin eredetű trankvilláns csendesítőt jelent, míg a szinonimaként használt ataraktikum a görög atarasso-ból ered, és jelentése: nem zavar. Az ilyen hatású gyógyszerek, mint amilyen például a meprobamát, vagy a benzodiazepin-származékok közül a diazepam, nitrazepam, oxazepam stb., korunk divatgyógyszerei lettek.

Az erős hatású, úgynevezett major trankvillánsok vagy neuroleptikumok fenotiazin-származékok, klórpromazim, levomepromazin, a rezerprin stb.) hatékony antipszichotikumként használatosak.

### **A korszerű gyógyszerkutatás „irányjelzői”**

A vegetatív idegrendszeri ingerületáttevődés kémiai transzmissziómechanizmusának a felismerése és a közvetítő anyagok szerkezetének felderítése (adrenalin, noradrenalin, acetilkolin stb.), lehetővé tette az élettevékenység olyan fontos területeinek gyógyszeres szabályozását, mint amilyenek a légzés, keringés, hőszabályozás, emésztés, kiválasztás stb. Így a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer ingerületvezetésének vegyi anyagokkal történő ingerlésével vagy gátlásával lehetővé vált értágító vagy érszűkítő; vérnyomásmelőző vagy -csökkentő; tüdőhörgő-

tágító, tehát asztmaellenes; szívműködést serkentő vagy szabályozó; görcsoldó stb. gyógyszerek előállítása.

Az ezen a területen elért eredmények klasszikus példái annak, hogy mennyivel könnyebb egy új gyógyszer kikísérletezése, ha ismerjük annak a szervezetben lejátszódó folyamatnak a pontos biokémiai mechanizmusát, amelyet az illető gyógyszerrel befolyásolni kívánunk. Mindezt részletesen megtárgyaljuk majd a következő fejezetekben.

Amint már említettük, éppen a hatékony gyógyszeres kezelés, valamint a vitaminok és hormonok szerepének a felismerése az átlagos emberi életkor megnövekedéséhez vezettek. Ezért szoktunk manapság az emberiség előregedéséről beszélni; ugyanis a mai modern társadalomban sokkal nagyobb az idős emberek hányada, mint régebben. Ez a tény az öregkori, úgynevezett „elhasználódási” betegségekre terelte a figyelmet, és így nagyon megnőtt a kereslet az érelmeszesedés, a reumatikus megbetegedések és a keringési zavarok gyógyszerei iránt.

A daganatos megbetegedéseket évek óta gyógyszeres úton is próbálják leküzdeni, és egyre nagyobb erőket mozgósítanak a vírusos fertőzések kemoterápiájára is.

Mindezek azonban már irányjelzők is egyben a jelenkor gyógyszerkutatásában.

## II. A JELEN

### A GYÓGYSZERNAGYIPAR ÉS A TÁRSADALOM

#### Sok-sok ezer tonna gyógyszer...

A világ gyógyszertermelése és az egy főre jutó gyógyszerfogyasztás az utóbbi ötven évben állandóan növekszik. Növekszik minőségileg, mennyiségileg és értékben; tehát mind többféle gyógyszert állítanak elő egyre nagyobb mennyiségben, és az össztermelés értéke emelkedik.

A világ gyógyszeriparának össztermelési értéke 1950 és 1970 között 2,4 milliárd dollárról 18 milliárd dollárra emelkedett, ami 7,5-szörös növekedésnek felel meg. Becslések szerint ez az érték a hetvenes évek végére elérte a negyven milliárdot. Még akkor is óriási ez a fejlődés, ha az utóbbi évek inflációs jelenségeit is figyelembe vesszük.

1965-ben csak az Egyesült Államokban gyártottak: 798 tonna különböző nyugtatót, 2142 tonna szulfonamidot, 4024 tonna antibiotikumot, 5629 tonna bőrgyógyászati célokat szolgáló különböző készítményt, 7392 tonnavitamint és 37600 tonna székletlágító és hashajtó gyógyszert. Ez azt jelenti, hogy az Egyesült Államok minden lakosa egy év alatt kb. 200 székletszabályozó tablettát használhatott volna, nem beszélve a többi előállított gyógyszeréről. Összesítve minden egyes lakosra naponta több mint tíz tablettát, kapszula vagy injekció jutott. Elég régi adatok ezek, de jellemzőek, és a gyógyszerfogyasztás azóta még inkább növekedett. És mindez egyáltalán nemcsak az Egyesült Államokra jellemző.

Mi az oka e nagyméretű gyógyszerfogyasztásnak? Miért van szükség egyre több és többféle gyógyszerre?

Első pillantásra úgy tűnik, hogy egy ellentmondásos, jelenséggel állunk szemben, hiszen joggal feltételezhetnénk, hogy a civilizáció terjedésével, a szociális körülmények javulásával, a megelőző terápia alkalmazásával és a már bevált gyógyszerek segítségével egyre csökken a megbetegedések száma és így a gyógyszerek iránti igény is.

A felvetett kérdésekre már csak azért is érdemes megfelelni, mert így a gyógyszerkutatás közvetlen és közvetett mozgatórugóit is feltárhatjuk.

A világ népességének gyarapodása önmagában is fokozza a gyógyszerfogyasztást. Ez természetes. A fogyasztás mértéke azonban meghaladja a természetes szaporulat alapján elvárható növekedést, tehát az egy főre jutó gyógyszerfogyasztás mennyisége is növekszik. Ha az egy főre jutó gyógyszerfogyasztás 1966-os adatait 100-nak vesszük, akkor ez a szám, azonos

árakon számítva, 1975-ig Franciaországban 238-ra, Olaszországban 220-ra, Nagy-Britanniában és Hollandiában 161-re, az NSZK-ban 150-re emelkedett. Miért?

A gazdaságilag fejletlen vagy fejlődésben levő országok gyógyszerellátottsága nem kielégítő. Ezek az országok jelentik a gyógyszeripar számára a legjobb felvevő piacot. Külön szemlélve, egy-egy ország gyógyszeriparának rohamos fejlődése minden további nélkül könnyen magyarázható: egy ország vagy azért fejleszti fokozott ütemben a gyógyszeriparát, mert fölös termelését export révén akarja értékesíteni, vagy azért, mert saját belső szükséglete még nincs biztosítva. Mindez szintén belátható és érthető, de még mindig nem magyarázza meg azt, hogy amint az a fenti adatokból kiderül, az iparilag magas fokon álló országokban miért nő a gyógyszerfogyasztás. Pedig ezekben az országokban a szociális és egészségügyi körülmények fejlettek, és a gyógyszeres kezelés már rendelkezik a meglévő legmodernebb eszközökkel.

### **Egy kis gyógyászati demográfia**

Erre a magyarázat az ilyen társadalmak életében bekövetkezett demográfiai változásokban kereshető. Elsősorban az átlagos életkor megnövekedésében.

Amíg Európában a századfordulón az átlagos életkor kb. 44 év volt, addig ma a férfiak átlagos életkora 68, a nők 74 év körül van. Ezért a lakosság kor szerinti összetétele megváltozott: a társadalom úgymond „előregedett”: 1900-ban az Egyesült Államokban a lakosságnak csak 13%-a volt 50 éven felüli. 1950-ben ez a számarány 22%, 1970-ben pedig már 26%. Európában a fiatalok korcsoportja csökkenő tendenciát mutat. Ellenben a 65-74 éves korúak száma háromszorosára, a 75 éven felülieké pedig ötszörösére nőtt az utóbbi három évtized alatt.

Ismert az a tény, hogy az idősebb korúak gyógyszerfogyasztása magasban az átlag fölött van. A gyógyszerek több mint felét az 50 éven felüliek használják. Ők azok, akik általában egyszerre több betegségben is szenvednek, és átlagosan jóval hosszabb ideig betegek, mint a fiatalok. Az öregekre jellemző mozgásszervi megbetegedések esetében például nem elég csak a reumát kezelni, gyógyszeresen kell befolyásolni az ezzel járó fájdalmat és álmatlanságot is.

Kimutatták, hogy a 20-24 éves korosztály egy-egy megbetegedésének időtartama átlagosan 13 nap, a hatvanéveseké 42, a hetvenéveseké pedig már 67 nap. Más adatok szerint a szociális otthonok öreg lakói átlagban napi tizenhat féle, az idős kórházi betegek hatféle, a fiatal beutaltak pedig csak háromféle gyógyszert szednek.

Mivel az átlagos életkor még mindig növekszik - az ezredforduló idején születendők várható átlagos életkora kb. 80 év lesz - a gyógyszeriparnak még sokáig kell számolnia ezzel a tényezővel.

Idősebb korban egy sor betegségnek gyakoribb az előfordulása (mozgásszervi megbetegedések, szív- és vérkeringési zavarok, rákos megbetegedések stb.), ami közül nem egy tartós, vagy állandó gyógyszeres kezelést igényel. Ezekhez még hozzá kell adnunk a szintén tartós gyógyszerfogyasztást kívánó cukorbetegeket, infarktusban vagy neurózisban szenvedőket, akiknek az egyre növekvő száma nem feltétlenül az idősebbek soraiból kerül ki.

### **Fogamzásgátlók és divatgyógyszerek**

Világszerte egyre nő az orálisan szedhető fogamzásgátló szereket fogyasztók száma is. E sokat vitatott és a mai napig is sokak által ellenzett - tulajdonképpen gyógyszernek nem tekinthető - szerek fogyasztása óriási méreteket öltött. A szülésre alkalmas nők gyakran 30-40%-a szed fogamzásgátlót, mégpedig minden hónap kétharmadának minden napján. Az össz-gyógyszertermelés egy jelentős hányadát ma már a fogamzásgátló tabletták jelentik.

A mai modern életmód egyik jellemzője az úgynevezett „civilizációs betegség”. Ez általában nagy mennyiségű alkohol és dohány élvezetében, túlméretezett étkezésben és kevés mozgásban nyilvánul meg. Jellemzői továbbá a fokozott munkahelyi megterhelés, levegő- és környezetszennyeződés, valamint a különböző családi és társadalmi konfliktusok, stresszek. Mindez gyakran már fiatal korban is szükségessé teszi a gyógyszerek alkalmazása.

Nem hagyhatjuk figyelmen kívül a szintén modern életkörülményekre jellemző közúti, üzemi és sportbalesetek egyre növekvő számát sem. Szinte hihetetlen, de mégis így van: a fejlett civilizációjú országokban sokkal több gyermek leli halálát utcai balesetekben, mint az összes fertőző betegségekben együttvéve. A nem egészen 8 millió lakosú Ausztriában például a közúti balesetek száma évi 80 000, és a téli sportok következményeként idényenként mintegy 100 000 olyan baleset történik, amely hosszabb-rövidebb ideig gyógyszeres kezelést is igényel. Amíg 1921-25 között 100 000 lakosra harminchat baleseti halálozás jutott, addig ma ez a szám nyolcvanháromra emelkedett.

Vegyük hozzá mindehhez, a „divatgyógyszerek” (pl. antibiotikumok, trankvillánsok, altatók stb.) gyakran indokolatlan és mértéktelen használatát, és akkor nagyjából már fel is soroltuk azokat a fontosabb okokat, melyek hozzájárulnak a gyógyszerfogyasztás és -termelés növekedéséhez.

## Nem rossz üzlet...

A probléma gazdasági oldalról is megvilágítható.

A gyógyszergyártás egyrészt jó üzlet, tehát a nagy gyógyszer-monopóliumok és -trösztök saját hasznuk érdekében is növelik a termelés ütemét. Másrészt a vegyipar nyersanyagainak felhasználása a gyógyszerek gyártása során a leghatékonyabb. A legkevesebb nyersanyagból ezen a területen lehet a legnagyobb értéket termelni. Nem véletlenül álltak rá a gyógyszergyártásra azok az országok, melyeknek a nyersanyagkészletük szegényes (Svájc, Magyarország). A bonyolult képletű gyógyszerek előállításánál a kiinduló anyagon igen gyakran tíz-tizenöt kémiai szerkezetváltozást hajtanak végre, tehát a termelt érték döntő hányada a befektetett munkából ered. A nyersanyagválság csak még jobban hangsúlyozza a gyógyszergyártás gazdaságosságát.

A korszerű gyógyszerek megfelelő mennyiségben történő előállítása és alkalmazása minden társadalomnak elsőrendű érdeke. A humánus megfontolások mellett, a korszerű gyógyszeres terápia célja az egyén egészségének megtartása, és a megromlott egészség minél hamarabbi visszaállítása. Ez munkaképességben, munkaerőben jelentkező pénzbeli megtakarítást eredményez. Jól érzékelteti ezt az a számítás, amit egy nyugat-németországi egészségügyi intézet végzett el. Kiszámították, hogy egyetlen influenzajárvány esetén a védőoltás kidolgozása 133 millió márka megtakarítást eredményezett azáltal, hogy a beoltott munkások nem kényszerültek betegszabadságra. Pedig az ipari dolgozók közül csupán másfél millió részesült az illető védőoltásban.

Lehet, hogy visszatetsző, ha gyógykezelés esetén anyagiakban is megnyilvánuló haszonról beszélünk. Kétségtelen, hogy az elsődleges szempont mindig az emberi szenvedés csökkentése kell hogy legyen. Itt csak arra a reális tényre akarunk rámutatni, hogy minden társadalomnak jól felfogott saját érdeke áldozni a gyógyszerkutatásra, hiszen a mégoly humánus elvek által vezérelt társadalmakban is, ott, ahol a gyógyszeres kezelés ingyenes, a befektetés a munkaképesség lehető leggyorsabb helyreállításában megtérül. Egy kezelés „gazdaságossága” mindig a gyógyuláshoz szükséges idő és költség alapján ítéltető meg. Világos, hogy ebben nagy szerepük van a hatékony és megfelelő mennyiségben alkalmazott gyógyszereknek is. Leszögezhetjük tehát, hogy társadalmi berendezkedésüktől függetlenül, minden államban, mind egyéni, mind társadalmi szempontból reális az igény egy minél korszerűbb gyógyszeripar kifejlesztésére.

## A gyógyszereskála szélesítése

E cél pedig már szorosan kötődik a gyógyszerkutatáshoz, ugyanis kutatás nélkül elképzelhetetlen az újabb, gazdaságosabb és egyszerűbb eljárások kidolgozása. A korszerű gyógyszerkutatás tulajdonképpen feladata a gyógyszereskála kiszélesítése, új gyógyszerek felfedezése és előállítása, valamint ezek alkalmazhatóságának a vizsgálata.

A gyógyszeripart a növekvő termelés mellett elsősorban a választék állandó és gyors kicserélődése jellemzi, a mindig újabb, jobb, szelektívebb, kevésbé toxikus és kevesebb mellékhatással rendelkező termékek iránti igény. A nagy gyógyszer-monopóliumok reklámszövegei nagyon gyakran kezdődnek úgy, hogy „minden ma gyártott termékünk ezelőtt tíz (vagy esetenként tizenöt, esetleg húsz) évvel még teljesen ismeretlen volt...” Ennek az újdonságok iránti igénynek a kielégítése is az óriási költségeket felemésztő gyógyszerkutatás feladata. Ezért hajlandók a gyógyszergyárak ma már tiszta nyereségüknek 10-15%-át is kutatásra fordítani.

Érdemes megfigyelni, hogy a fejlett gyógyszeriparral rendelkező országokban hogyan emelkedtek a kutatás költségei:

GYÓGYSZERKUTATÁSI RÁFORDÍTÁS (millió dollárban)

<i>államok</i>	<i>1960</i>	<i>1965</i>	<i>1970</i>	<i>1975</i>
<b>USA</b>	212	365	650	800
<b>NSzK</b>	21	45	138	
<b>Japán</b>	10	49	115	

A megnőtt és még mindig csak növekvő kutatási költségek onnan erednek, hogy a kutatóknak ma egyre több vegyületet kell - kísérletek egész során át - megvizsgálniuk, addig, amíg egy olyan hatékony anyagra tesznek szert, amelyre az alkalmazási engedélyt is megkapják.

Nemrég még minden száz újonnan előállított és kísérletileg megvizsgált vegyületből egy hatékornak és kereskedelmileg hasznosíthatónak bizonyult. Ma már 5-7000 vegyületből csak egy felel meg a gyógyászati követelményeknek, és becslések szerint az sem túlzás, ha átlagosan a 10 000 : 1 aránnyal számolunk.

A Du Pont de Nemours intézet kutatói 20 000 anyagot vizsgáltak meg, amíg a szimetrel elnevezésű aránylag hatékony vírusellenes szert forgalomba hozták. Az antibiotikum kutatásban nem ritka, hogy több mint százezer vizsgálatot kell elvégezni addig, amíg egy hatékony antibiotikumot termelő mikroorganizmus-törzsre tesznek szert, és a rákellenes citosztatikumok

előállításánál jó arálynak számít, ha félmillió vizsgált vegyületből egy hatékonynak és alkalmazhatónak bizonyul. Ez a nagyon kedvezőtlen arány a mind jobban megszigorított egészségügyi követelményeknek tulajdonítható.

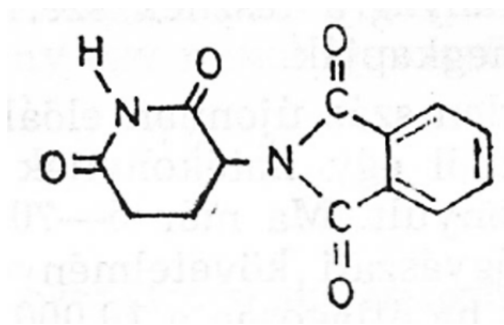
### A contergan-tragédia

A gyógyszergyártást és kutatást irányító és ellenőrző különböző nemzetközi és nemzeti szervek és hatóságok a thalidomid - vagy ismertebb nevén a contergan-tragédia óta csak rendkívüli szigorúsággal engedélyezik egy-egy új gyógyszer bevezetését.

A contergan-tragédia és az ezt követő contergan-per nagy szerepet játszott abban, hogy ma igen magasak és igényesek azok a követelmények, amelyeknek egy-egy forgalomba kerülő új gyógyszer meg kell hogy feleljen.

A contergan-pernek elvi jelentősége is igen nagy. Felhívta a figyelmet a kutatók rendkívüli nagy felelősségére, de egyben rámutatott arra is, hogy a gyógyszerkutatásban mindig lehet és kell is számolni egy bizonyos kockázattal.

A nyugat-németországi Grünenthal vegyészeti gyár kutatói 1954-ben egy olyan tripeptid előállításán fáradoztak, amelyik epilepsziás rohamok gyógyítására szolgált volna. A készítmény nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, de a kísérletek során felfigyeltek egy köztermékre, a thalidomidra (N-ftalil-glutaminsav-imid).



Az N-ftalil-glutaminsav-imid, azaz a thalidomid vagy contergan

Hamarosan tapasztalták, hogy ennek a vegyületnek csodálatos szedatív hatása van. Az akkor használatos barbiturátokkal ellentétben ez a nyugtató hatás nem a narkotizált állapotban - tehát nem alvás közben - jelentkezett. Állatkísérletek sikeres lefolytatása után klinikailag embereken is számos kísérletet végeztek, és megállapítottak, hogy a thalidomid csupán némileg elmélyülő alvási görbét hoz létre, azaz a vele elaltatott állatok és személyek bármikor felkölthetők voltak. Emellett legnagyobb előnyének éppen teljes atoxicitását vélték a kutatók. Önmagukon végzett



kísérletek egész során tapasztalhatták, hogy a hatóanyag százszorosa sem okozott mérgezési tüneteket, legfeljebb az alvási időt hosszabbította meg. Széles körű klinikai vizsgálatok során több mint ezer, később az Egyesült Államok-ban további 18 000 személy esetében látták az új szerhatását igazolva. A kísérletek mintegy három évig tartottak, ami az akkori időkben megfelelt a gyógyszerkutatásban általánosan alkalmazott gyakorlatnak.

Az új gyógyszert contergan néven 1957 októberében hozták forgalomba mint nem vényköteles szert, tehát orvosi rendelés nélkül bárki megvehetette a gyógyszertárban. Az előállító gyár képviselői szerint az 1961 novemberében történt visszavonásáig mintegy 250 millió tablettát adtak el belőle.

1960 közepe táján egyes orvosok a contergant huzamosabban szedő betegeknél polineuropátiás tüneteket észleltek. A jelenségnek nem tulajdonítottak különösebb jelentőséget mert a tünetek a gyógyszer szedésének abbahagyásával megszűntek.

Dr. W. Lenz hamburgi egyetemi docens, gyermekorvos, 1961 novemberében azon óvatosan megfogalmazott sejtésének adott kifejezést, hogy esetleg a terhesség bizonyos szenzibilis időszakában szedett contergan az okozója a rendellenes, torz alakú újszülöttek megjelenésének. Megfigyelései mindössze 14 esetre vonatkoztak. Az előállító gyár tíz nappal a közlés után a készítményt kivonta a forgalomból. Annak idején a több ezer torzszülött (igen gyakran végtagjaik helyén csak ujjakkal rendelkeztek) az úgynevezett „conterganbébik” világszerte nagy megdöbbenést keltettek. A nem szakajtóban cikkek százai jelentek meg, és követelték az előállító gyár kutatóinak felelősségre vonását. A szakajtó a kétségtelen tragédia okát és következményeit igyekezett feltárni, és egyöntetűen az új gyógyszerek iránti szigorúbb ellenőrzésre hívta fel a közfigyelmet.

Amint a széles körű vizsgálatok alapján kiderült, 1958 és 1962 között kb. 10 000 contergan-sérült született. Közülük 2600 életben maradt.

Aachen város büntető törvényszéke 1968. májusában kezdte meg a contergan-per tárgyalását. A Grünenthal-cég kilenc munkatársa ellen emeltek vádat gondatlanságból okozott, sőt szándékos emberölés, testi sértés, valamint a gyógyszer törvények megszegése miatt. Érdeemes a több mint 900 oldalas kitévő vádirat egyes pontjait részletesebben megemlíteni:

1. A thalidomid az okozója számos polineuropátiás megbetegedésnek és torzszülött csecsemők világra jöttének;
2. a vádlottak egy bizonyos időponttól kezdve előre láthatták a fenti következményeket;

3. ezért előbb gondatlanság, később szándékosság terheli őket a megbetegedett és torzszülöttek testi épsége elleni cselekmény elkövetésében;

4. azokban az esetekben, mikor a csecsemők születésükkor vagy röviddel utána meghaltak, fennforog az emberölés büntette is.

A vádlottak és védőik kétségbe vonták az okozati összefüggést és az előreláthatóságot.

Annak ellenére, hogy az okozati összefüggést minden kétséget kizáróan sikerült bebizonyítani, a bíróság végül, Ernst Boris Chain (a penicillin szintéziséért Nobel-díjjal jutalmazott tudós) koronatanú szakvéleményére alapozva, felmentette a vádlottakat és a Grünenthal-céget nagy összegű kártérítésre ítélte.

### **Hogyan tovább?**

E számos családnak tragédiát okozó eset fordulópontot jelentett a gyógyszerkutatásban. A gyógyszeresen létrehozott teratogén hatás hívta fel a figyelmet arra, hogy milyen körülmények között kell eljárni egy-egy új gyógyszer bevezetését megelőző kísérletek során. Az azóta „thalidomid embriopátia” néven ismertté vált magzati károsodások elkerülése érdekében kötelező az új gyógyszerek teratogén hatását állatkísérletekben megvizsgálni. Sajnos, az állatokon nyert adatokból az emberre nem lehet mindig teljes biztonsággal következtetni. Bizonyos kockázattal mindig számolni kell, ezért ajánlott, hogy terhességben, különösen pedig annak első harmadában, csak a legszükségesebb gyógyszereket használják.

A minden új gyógyszer bevezetésénél jelentkező kockázatcsökkentése érdekében, a gyógyszerkutatást irányító és ellenőrző szervek valósággal drákói szigorral vonták meg a követelményeket. Az új gyógyszerekkel szemben támasztott minőségi igény mércéje olyan magas lett, hogy ezen már egyre kevesebb termék képes átjutni. A contergan-tragédia fényében érthetőek ugyan ezek a nagyon szigorú követelmények, de a kutatás jövője szempontjából teljes mértékben nem elfogadhatóak. Mint ahogyan azt kimutatták: az új gyógyszertörvények a biztonságosságot annyira előtérbe helyezték, hogy az már hátráltatja a fejlődést.

Egy új gyógyszerre megkapni a forgalmazási engedélyt valósággal emberfeletti munkát igényel. Nagyon jellemző ebből a szempontból, hogy az Egyesült Államokban a FDA (Food and Drug Administration, a gyógyszerkutatást irányító és ellenőrző csúcsszerv) egy gyógyszer (az L-dopa és egy dekarboxilázgátló kombinációja) forgalomba hozatali engedélyét csak 266 kötet, azaz összesen 13 méter vastag iratmennyiség benyújtása után adta meg. Olyan paradoxális helyzet állt elő az új törvények következtében, hogy ha a penicillinre vagy a különböző digitális

készítményekre most - tehát a contergan-eset után - kérnék a forgalmazási engedélyt, úgy ezt egyetlen fejlett ország egészségügyi hatósága sem adná meg. Pedig ezek a gyógyszerek az idők folyamán milliók életét mentették meg, és a mellékhatásukból eredő kockázat jószerével elhanyagolható (pl. a penicillin „bűne”, hogy igen ritkán allergiás túlérzékenységet okoz, vagy még ritkább esetben nyulakon teratogén hatását is észlelték).

Egyre több szerző hangoztatja, hogy a gyógyszerek biztonságát szolgáló drákói megszigorítások előnyei már nem állnak arányban azzal a hátránnyal, amelyet számos fontos új gyógyszer bevezetésének a késleltetése okoz. Ugyanakkor a kétségtelen jó szándékkal hozott szigorító intézkedések alapján végrehajtott legbonyolultabb gyógyszerellenőrző vizsgálatok sem biztosítják százszázalékosan, hogy az új gyógyszer minden káros mellékhatástól mentes legyen.

Tapasztalták, hogy az állatkísérletek során szerzett biztonsági adatok nagyon sok esetben (teratológia, karcinogenezis) nem mindig vihetők át emberre, legyenek azok akár kedvezők, akár kedvezőtlenek. Nagyszámú ilyen jellegű kísérlet megkövetelése így jórészt fölösleges. Embereken elvégezni ezeket a kísérleteket pedig egyrészt önmagában kockázatos, másrészt csak nagyon hosszú távon és csak kis mennyiséggel kezdve lehet lefolytatni. És még ilyenkor sem zárhatjuk ki az összes fennálló veszély lehetőségét.

Vagy gondoljunk arra, hogy vannak olyan betegek, akik életük hátralevő részében állandóan gyógyszereszedésre vannak utalva (pl. cukorbeteg, epilepsziások, reumások, magas vérnyomásúak stb.). A hosszú lejárátú gyógyszereszedés mindig magában hordozza a krónikus mérgezés lehetőségét. Hány évig kellene egy ilyen jellegű gyógyszer krónikus toxicitását vagy esetleg rákkeltő hatását emberen vizsgálni, amíg teljes biztonsággal állíthatjuk, hogy ártalmatlan? Egy vegyület mutagén hatása esetleg csak a késői utódok egyikén jelentkezik. Hol van arra idő és lehetőség, hogy az összes ilyen jellegű kísérleteket elvégezzék? Egy új gyógyszerről sohasem állíthatjuk százszázalékos biztonsággal, hogy nincs semmi káros mellékhatása, és következmények nélkül szedhető bármilyen hosszú ideig. Józan ésszel belátható, hogy amíg új gyógyszerek bevezetésére szükség lesz, addig mindig számításba kell venni egy bizonyos kockázatot.

### **Az idő többek közt pénz is!**

Csak hogy ezt a kockázatot mindig a terápiás értékhez kell mérni. Meg kell találni azt az ésszerű egyensúlyt, amely a feltétlenül szükséges ellenőrző kísérletek száma és az új gyógyszer ártalmatlansága között összhangot teremt. Értelmetlenség lenne eltüntetni egy idős rákos beteget

valamely hatékony citosztatikum szedésétől csak azért, mert esetleg mutagén hatású. Esetenként kell tehát mérlegelni a terápiás hatás-káros mellékhatás összefüggést. Csak így biztosíthatjuk a gyógyszerkutatás további fejlődését.

Az elmondottakból világosan következik, hogy a gyógyszerkutatásnak nagyon megnőtt az időigénye. Az elvégzendő kísérletek sokasága igencsak megnyújtotta az új gyógyszerek kifejlesztéséhez szükséges időt. Az ötlettől a gyógyszer forgalmazásáig szükséges idő átlagosan 7-10 évnek tekinthető. Ezek után érthető, hogy az egyre növekvő kutatási költségek ellenére az évenként megjelenő új gyógyszerek száma állandóan csökken. Ennek viszont az a következménye, hogy az egy-egy új gyógyszerre jutó kutatási költség összege évről évre nő.

Újra csak az Egyesült Államok adataira hivatkozunk: egy gyógyszer kutatási költsége 1948-ban átlagosan 0,8 millió dollár volt. Ez az összeg 1961-ben 4,5 millióra, 1969-ben 7 millióra és 1979-ben már 50 millió dollárra emelkedett. Harminc év alatt tehát több mint hatvanszorosára nőtt. Nemcsak az Egyesült Államokban, világszerte kimutatható, hogy egy-egy gyógyszer prototípusa mind drágább és drágább.

Az óriási kutatási költségek önkéntelenül is arra figyelmeztetnek, hogy az általános érdeklődésre számot tartó nagy gyógyszerkutatási kérdésekben feltétlenül nemzetközi összefogásra van szükség (pl. a rákkutatásban). A költségek szétaprózása menthetetlenül csökkenti a kutatás hatékonyságát.

Az eddig elmondottak alapján önmagától adódik a kérdés: ha ennyire költséges és hosszadalmas a kutatás, miért van mégis szükség új gyógyszerekre? A kérdés felvetése annál is inkább jogosultnak látszik, mivel - amint láttuk - a XX. századi gyógyszerkutatás nagyszerű eredményeként már majdnem minden betegség ellen rendelkezünk többé-kevésbé hatékony gyógyszerekkel. Hogy a feltett kérdés jobbra csak költői, az azonnal kiderül, ha az előző mondatban a „majdnem minden” és a „többé-kevésbé” szavakra helyezzük a hangsúlyt.

Számos más tudományos, társadalmi és gazdasági megfontolás mellett - amelyet részben már érintettünk és amelyekre még visszatérünk az új gyógyszerek utáni kutatás mellett éppen az a döntő érv, hogy még számos olyan betegség van, amelynek a gyógyszeres kezelése vagy egyáltalán nem, vagy csak részben megoldott probléma. Mindenekelőtt a vírusok okozta és a daganatos megbetegedéseket kell megemlítenünk. Ezen a két területen a gyógyszeres terápiának még nagy az adóssága, ezért a gyógyszerkutatásnak ma döntő hányada a vírusok okozta fertőzések leküzdésére és a rákkutatásra irányul.

## **A daganatos megbetegedések kemoterápiája**

A rosszindulatú daganatos megbetegedések az átlagos életkor növekedésével arányosan egyre több embert érintenek.

Rosszindulatúnak vagy malignusnak nevezzük az olyan gátlástalan sejtburjánzást, amit a szervezet már nem képes ellenőrizni, és ami áttételeket képez. Áttételkedésnek azt a jelenséget nevezzük, amikor a daganatsejt az elsődleges (primer) keletkezési helyről más helyre jutva ott is korlátozás nélkül tovább szaporodik, és ezt a tulajdonságát irreverzibilis jelleggel megtartja.

A daganatok kemoterápiája csak részben megoldott probléma. Gyógyszerek segítségével csupán néhány gyógyszerérzékeny tumorfajta gyógyulását lehet elérni. A jelenlegi gyakorlat a daganatok kemoterápiás kezelését a sebészi beavatkozás és a sugárzás kiegészítéseként alkalmazza. A legmegfelelőbb vagy a kombinált kezelés segítségével a különböző rákmebetegek gyógyulási vagy túlélési aránya ma 20-75% között mozog.

A rák kemoterápiájára irányuló kutatások alapját ugyanazok az elvek képezik, amelyeket Ehrlich határozott meg az élő kórokozók elleni küzdelem számára. A rákos sejt ugyanis éppen olyan speciális, a szervezet sejtjeitől eltérő anyagcsere sajátosságokkal rendelkezik, mint a baktérium vagy a vírus. Ez teszi lehetővé a rákos sejt szelektív befolyásolhatóságát. Tehát megfelelő kemoterapeutikum alkalmazásával elvileg a tumor sejtek ugyanúgy elpusztíthatók a szervezet károsodása nélkül, mint az élő kórokozók. Sajnos egyelőre jobbra csak elvileg.

Az élő kórokozók kiváltotta megbetegedések és a rák között ugyanis igen jelentős különbség is van. Az élő kórokozó mégiscsak idegen szervezet, tehát anyagcseréjében igen nagy és mélyreható az eltérés. Ezért az élő kórokozók által előidézett fertőzésre a szervezet immunrendszere is azonnal reagál. A rákos sejt végeredményében mégsem teljesen testidegen anyag. Igen sok vonatkozásban nagyon közel áll a szervezet normális sejtjeihez, ezért sokkal kisebb a lehetőség arra, hogy a kóros sejtet az ép sejt károsodása nélkül pusztíthassuk el.

Viszont az is igaz, hogy a szervezet számos jelét adja annak, hogy a tumor sejtet nem tekinti teljesen testazonosnak. Erre a jelenségre főleg az utóbbi időkben terelődött a figyelem. Néhány rákos daganat esetében, az emberi szervezetben sikerült kimutatni bizonyos speciális antigének jelenlétét, ami arra utal, hogy néha mégis jelentkezik a szervezet ellenanyag-termelése. Tehát van lehetőség az immunvédekezésre! Feltételezik, hogy azok a ritka kivételes esetek, amikor egy már biztosan identifikált rákos daganat spontán visszafejlődik, éppen a szervezet sikeres immunreakcióinak köszönhetőek.

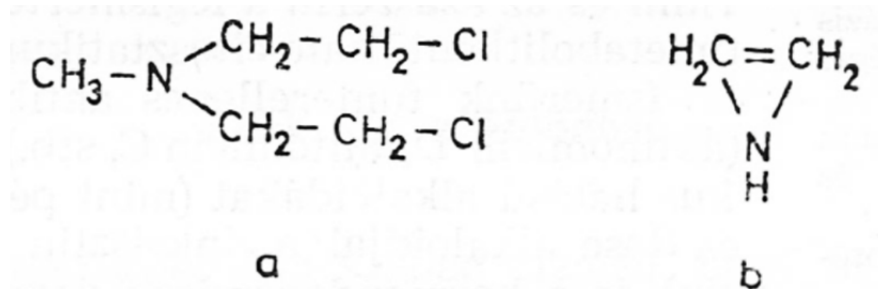
A rákos és ép sejtek metabolizmusa közötti aránylag kis különbség az oka annak, hogy a jelenleg ismert citosztatikumok csak kis hatásszélességű szerek, és a szervezetre is toxikusak. A forgalomban levő tumor ellenes szerek nagy többsége ugyanis citotoxikus, tehát a sejtek szaporodását és növekedését gátolja. Természetes tehát, hogy a rákos sejtek mellett a - szervezet ép sejtjeit is károsítják. Alkalmazásuk ennek ellenére azért indokolt, mert hatásuk lényege az, hogy a mitózisban - tehát osztódásban levő - sejteket károsítja. Így hatásuk jobban érvényesül a gyorsabban oszló tumor sejtekre, mint az egészségesre. Egyik káros mellékhatásuk viszont szintén ebből ered: a citosztatikumok ugyanis az immungenezisért felelős sejtek működését is gátolják, és így lerontják a szervezet ellenálló képességét.

Érdekes azonban, hogy ezt a tumor terápia szempontjából hátrányos jelenséget a szövet- és szervátültetéseknél hasznosítani lehet. Az ilyen transzplantációk ugyanis csak akkor járhatnak sikerrel, ha a szervezet befogadja az új, testidegen szövetet vagy szervet. Ezt segítik elő az úgynevezett immunszuppresszív (a szervezet védekező reakcióját gátló) anyagokkal, melyek közül nem egy éppen a citosztatikumok sorából került ki.

A legkülönbözőbb vegyületek is lehetnek rákellenes gyógyszerek. A közismertebbek - hatásmechanizmusuk vagy szerkezetük alapján - a következőképpen csoportosíthatók: alkilezőszerek, antimetabolitok, mitózist gátlók, antibiotikumok, alkaloidák, hormonok és egyéb.

Az alkilezőszerek gyűjtőnéven ismert citotoxikumok a mustárnitrogén és az etilénimin származékainak tekinthetők.

Ide tartoznak a tri-(béta-klóretil)-amin; di-(béta-klóretil)-amino-para-amino-fenilalanin; 2, 4, 6-trimetilén-amino-triazin; trietilén-tiofoszforamid és mások.



a) metil-di-(béta-klóretil)-amin vagy mustárnitrogén b) etilénimin

Az ilyen felépítésű vegyületek könnyen képeznek nagyon reakcióképes elektrofil gyűrűs vegyületeket, melyek alkilgyököket (legtöbbször etilgyököket) tesznek szabaddá. Ezek nagy

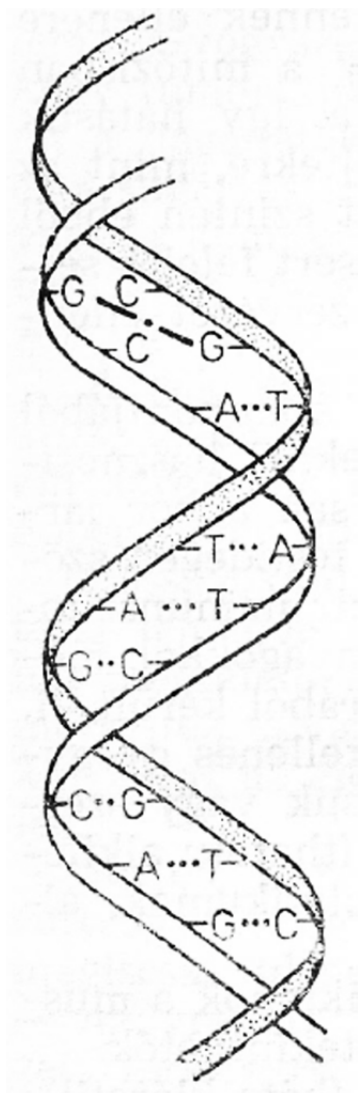
affinitással kapcsolódnak a sejtekben levő fehérjék és aminosavak nukleofil csoportjaihoz (alkilezik őket - innen ered elnevezésük is). Például a DNS molekulák kettős spiráljában (hélix) foglalt négy bázis között (adenin, guanin, timin és citozin) keresztkötéseket (a szakirodalomban cross-linking) létesítenek. Ezzel, az örökletes tulajdonságok forgatókönyvét tartalmazó DNS molekulák szerepét gátolják sejtosztódásban.

Az alkilezőszerek hatása a sejtekre ugyanolyan jellegű, mint az ionizáló sugárzásé, ezért radiomimetikus anyagoknak is nevezik őket. Természetesen mellékhatásuk is megegyezik: kromoszómakárosodást és genetikai mutációt okoznak, károsítják a magzatot, elsorvasztják a vérképzést és gátolják az antitestképződést.

Főleg a vérképzőszervi tumoros megbetegedésekben (leukémia, Hodgkin-kór) alkalmazzák sikerrel az e csoportba tartozó kemoterapeutikumokat.

Az antimetabolitok csoportjába azokat a rákellenes szereket sorolják, melyek a sejt növekedéséhez és szaporodásához szükséges anyagok kompetitív antagonistái. Ezek az anyagok, mint a folsav, timidinsav, vagy a glutaminsav antagonistái, a kompetitív antagonizmus mechanizmusának megfelelően, az eredetileg szükséges anyagok helyett beépülnek a sejtosztódást szabályozó enzimek szerkezetébe, s így gátolják a mitózist. A 6-merkaptopurin, az imuran, az 5-fluoro-dezoxiuridin és az azaszerin a legismertebbek az antimetabolitként ható citosztatikumok közül.

Ismerünk tumor ellenes antibiotikumokat (aktinomicin D, mitomicin C, stb.); antimitotikus hatású alkaloidákat (mint például a Vinca Rose alkaloidjai: a vinkrisztin és vinblasztin) és a hormon-dependens daganatok kezelésében (mellrák, prosztaták) egyre nagyobb jelentőségre tesznek szert a mellékvesekéreg hormonjai és a nemi hormonok.



2. ábra. A DNS molekulák kettős spiráljába foglalt négy nukleinsav bázis közötti lehetséges kötések adenin (A), guanin (G), timin (T) és citozin (C). --- keresztkötések ..... hidrogénkötések

### A rákkeltő anyagok vizsgálata

Új daganatellenes szerek kutatásánál a legfőbb probléma az, hogy a betegség etiológiája még ismeretlen. Az okok és eredet ismereteinek hiányában ugyanis nagyon nehéz olyan kísérletes körülményeket teremteni, amelyek tökéletesen megfelelnek a valóságos helyzetnek. Ennek ellenére állatkísérletekben aránylag könnyen és sokféleképpen lehet rosszindulatú daganatot előidézni. Különböző, úgynevezett rákkeltő (karcinogén) anyagokkal (pl. 3,4-benzpirén, kolantrénszármazékok aromás aminok, nitrozaminok stb.), radioaktív anyagokkal és bizonyos



vírusokkal az állatokon mesterségesen lehet daganatot keltetni. A kutatók ilyen mesterségesen keltett daganatokon vizsgálják az új rákellenes szerek hatását.

A rákkeltő anyagok, vizsgálata már önmagában is jelentős.

Segítségükkel a betegség eredetére lehet következtetni. Újabban például sikerült egy olyan polióma-vírust izolálni amivel állatokon a legkülönbözőbb daganatokat lehetett előidézni. Ennek alapján feltételezik, hogy a rákot tulajdonképpen vírusok okozzák, és a különböző rákkeltő anyagok szerepe csak annyi, hogy aktiválják a szervezetben lappangó vírusokat.

A mesterségesen előidézett daganatokon a rákellenes szerek hatását kvantitatív módon is követni lehet. A kísérletes tumorok előidézésének módszertana az évek során nagyot fejlődött. Világszerte összehasonlítható standard daganatokkal dolgoznak, és ezeken mérik le a potenciális gyógyszer hatását, ámbar a kísérletes tumorok ellen hatásosnak bizonyult anyagok az emberi terápiában gyakran csődöt mondanak. Ezért újabban emberi daganatok átültetésével vagy spontán keletkezett állati daganatokkal is kísérleteznek.

### **Csak 5% a különbség**

Azt a lehetőséget sem szabad kizárni, hogy az állatkísérletekben hatástalan anyagok az emberen mégis hatékonyak mutatkoznak. Ezért ma már embereken is végeznek kísérleteket. Ilyenkor az előzetes állatkísérleteket főleg az emberen várható toxicitás előrejelzésére használják. Ezek kettős célt szolgálhatnak: egyrészt ily módon megállapíthatják az embernek is biztonsággal adható dózis nagyságát; másrészt az ilyen állatkísérletek utalnak a mellékhatásoktól elsősorban veszélyeztetett szervekre. Ha a kísérleti állat szervezete elég közel áll az emberéhez (kutya, majom), mind a kezdő adagot, mind a veszélyeztetett szerveket elég nagy valószínűséggel meg lehet határozni. A klinikumban általában csak mintegy 5%-ban jelentkeznek olyan mellékhatások, amelyeket az állatkísérletek során nem tapasztaltak.

Az optimális adagolási módszer kidolgozásakor a kutatók úgy találták, hogy a legjobb eredményekre az úgynevezett „intermittáló adagolás” vezet (intermittáló = váltakozó, megszakított, időszakos, azaz egy ideig szedni kell a citosztatikumot, majd szünetet kell tartani, és egy idő után újra kezdeni). Ezt azzal magyarázzák, hogy a tumor sejtek nehezebben heverik ki a gyógyszer romboló hatását, mint a szervezet normális sejtjei.

A citosztatikumok adminisztrálása lehetőleg addig tartson, amíg a tumor sejtek teljesen elpusztulnak és a komolyabb melléktünetek (nemesebb szervek sejtnekrózisa, vérkép stb.) még nem lépnek fel. Ezt állandó orvosi felügyelettel és laboratóriumi vizsgálatokkal lehet és kell is

követni. Feltétlenül figyelemmel kell kísérni azt is, hogy a kezelés alatt a szervezet immunrendszere ne károsodjék.

Az új, hatékony vegyületek utáni kutatás főleg random módszerrel történik (azaz esetlegesen, véletlenszerűen, lehetőleg minden vegyületcsoportból, szűrőpróbaszerűen választják ki a vizsgálandó anyagot).

A rák kemoterápiájának eddigi eredményei megalapozták a módszeres szerkezet-hatás összefüggés alapján történő kutatás lehetőségét is. Jelenleg két alapvető szerkezeti irányban folynak a kutatások. Az egyik: síkbeli aromás váz keto- vagy kinoncsoportokkal (a daunomicin és az aktinomicin D szerkezeti analógiája alapján), a másik: gyűrűs szerkezetekkel, speciális atomközi távolságokkal rendelkező nitrogén-oxigén-nitrogén trianulációkkal próbálkozik, a már bevált gyógyszerek (vinkrisztin, methotrexát stb.) szerkezetének alapján. Egy harmadik elképzelés szerint a térbeli és elektronszerkezeti jellegzetességek szerepe csak másodlagos, a döntő az anyag lipofil karaktere, tehát a zsírokban való oldékonysága.

### **A járható út**

Mindent összevetve jelenleg a rák gyógyításának járható útja a sebészi, sugaras és gyógyszeres kezelés kombinációja. A jövőben ezt még kiegészítheti az immunterápiától várható néhány újabb eredmény is, de a minőségi ugrás majd csak akkor fog bekövetkezni, ha molekuláris szinten feltárják a rákos sejt biokemizmusát. Az ebben az irányban folytatott kísérletek eddigi eredményei egyelőre csak biztatóak.

Szövettenyészetekben kimutatták, hogy amikor izolált sejteket tenyésztenek, ezek gyorsan egymáshoz tapadnak és szövetet alkotnak. Ha ugyanilyen körülmények között rákos sejtet tenyésztettek, ezek nem tapadtak egymáshoz, nem alkottak szövetet, hanem gátlástalanul, egymást nem korlátozva tovább burjánzottak. Eközben egy jellegzetes primitívebb anyagcsereformát mutattak, ami eltért a normális sejt metabolizmusától. Ennek a primitív anyagcserének néhány lényeges vonását már megismerték (pl. fokozott az aerob glikolízis, hiányzik a citokróom, a sejtben megjelenik a d-glutaminsav és a d-peptidáz), de a rákos sejt teljes biokemizmusának a feltárása még a molekuláris biológia feladata. Feltételezik, hogy a rákos sejt azért marad meg a primitívebb anyagcsere szintjén, mert felépítéséből hiányzik valami. Éppen az az anyag, amelyik a normális sejt életében abban játszik szerepet, hogy általa, vagyis hatására a sejtek egymáshoz tapadnak, szövetet alkotnak, és így elvesztik mozgékonyágukat és korlátlan

szaporodó képességüket. Ha ez a feltételezés beigazolódná, és sikerülne megismerni ennek az anyagnak a szerkezetét, az nagy lépést jelentene a rák elleni küzdelemben.

Amíg mindezt biztonságosan eldöntik és megismerik, addig a gyógyszerkutatásnak, az eddigi úton haladva, meg kell elégednie a lépésről lépésre elérhető részeredményekkel.

### **A víruskemoterápiás kutatások mai állása**

Nemcsak azért indokolt közvetlenül a rákkutatás után foglalkozni a vírusos megbetegedésekkel, mert ezek nagy részében sincs még megoldva a hatékony gyógykezelés, hanem azért is, mert a megoldandó problémák jellege, a betegség etiológiájának a kérdése és a kutatások hasonlósága is megkívánja ezt. A megoldáshoz itt is minden valószínűség szerint a vírusok anyagcseréjét és a vírus valamint a szervezet sejtjei közt létrejövő kapcsolatok sajátosságait kell jobban megismerni.

Tudjuk, hogy a gyermekparalízist, fertőző májgyulladást, a kullancsok terjesztette agyvelőgyulladást, a mumpszot, a himlőt, az egyszerű influenzát, bizonyos daganatos megbetegedéseket és még számos más megbetegedést okozó vírusok csak élő sejtekben képesek szaporodni. Ennek a folyamatnak már több lényeges mozzanatát ismerjük.

Amikor a vírus bejut a szervezetbe, és ott a reá fogékony sejttel érintkezésbe kerül, először annak felszínére abszorbeálódik, majd a sejtfalon keresztül behatol a sejtbe. Ezután a fertőző vírus és a gazdasejt anyagai olyannyira összeolvadnak, hogy külön a vírus már ki sem mutatható.

Egy normális sejtben a riboszóma a fehérjeépítés műhelye. A különböző aminosavakból itt történik meg a sejt számára szükséges fehérjék szintézise. Az előállítandó fehérjék minőségét a sejtmagban levő DNS kód szabja meg, amelyet a riboszómába a közvetítő RNS molekulák továbbítanak.

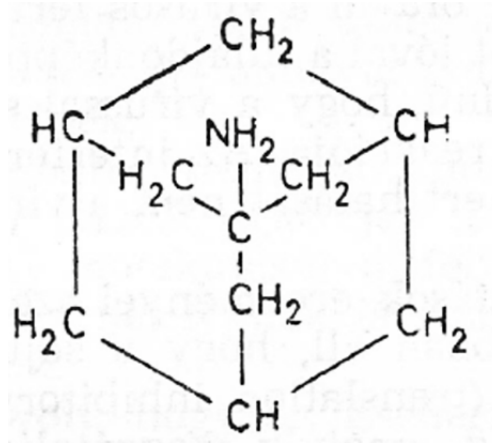
A fertőzött sejtekben a vírus „átveszi a parancsnokságot”. Az eredeti DNS kódnak megfelelő fehérjék helyett a vírus a maga számára szükséges fehérjéket termeltet a riboszómákban. Tehát a vírus a saját nukleinsavában tárolt információkat juttatja érvényre, és így a sejt biokémiai tevékenységet úgy alakítja át, hogy a gazdasejtben ne a sejt-, hanem a vírusstruktúra elemei képződjenek. Először a nukleinsavak, majd a fehérjekomponensek képződése megy végbe, ezek összeépülnek, majd az így kialakult vírus partikula - a virion - kiszabadul a gazdasejtből.

E sajátos reprodukciós folyamat következtében tehát a vírus és a fertőzött sejt anyagcseréje egy bizonyos ideig közös. Ezért ebben a fázisban nem érvényesülhet közvetlenül a kemoterápia alapelve, tehát ilyenkor nem lehet a vírust szelektíven úgy elpusztítani, hogy a gazdasejt ne

károsodják. Nehezíti a helyzetet az is, hogy a vírusok genetikus állománya rendkívül változatos. A vírusok génállományában, a kétszálú DNS molekulák mellett, kétszálú RNS, valamint egyszálú DNS és RNS is előfordulhat. Ezek után könnyen felmérhető, hogy aligha lesz lehetséges egyetemes, vagy akár csak széles spektrumú kemoterápiás szert találni a vírusfertőzések leküzdésére. Mind ez ideig csak egyes vírushajtákkal szemben és csak viszonylagos hatékonyságú vegyületeket sikerült előállítani.

A vírus okozta fertőzések kemoterápiás leküzdésére tehát a következő lehetőségek maradnak: vagy a vírus sejthez kötődését kell megakadályozni, vagy a kialakult viriont kell elpusztítani. Amint láttuk, ha a vírus-sejt kapcsolat már kialakult, a szelektív befolyásolhatóság esélye csekély, de azért a vírusanyagcsere egyes lépéseibe esetenként be lehet avatkozni.

A már alkalmazott vírusellenes szerek ezeknek az elveknek megfelelően fejtik ki hatásukat.



1-adamantanamin

Az influenza A, A1, A2 és C vírusokra ható 1-adamantanamin valószínűleg úgy érvényesül, hogy gátolja a vírusok penetrációját a sejtbe. Éppen ezért profilaktikusan is alkalmazzák.

A pox-vírusok okozta fertőzések ellen (pl. himlő) sikerrel alkalmazott IBT (a tioszemikarbazonok csoportjába tartozó N-metil-izatin-béta-tioszemikarbazon) hatása a vírusszaporodás késői stádiumában érvényesül: a vírusérést akadályozza, illetve a virion összeépülését.

Más vírusfertőzésekben használatos gyógyszerek (pl. a jodo-uracil-dezoxiribozid: IUDR; a biguanidinszármazékok közé tartozó ABOB vagy a hidroxibenzilbenzimidazol: HBB) valószínűleg antimetabolitként hatnak, és a vírus DNS-szintézisét gátolják.

Mindezek azonban egyelőre csak nagyon kezdetleges részeredmények, mert a vírusok leküzdésében az ember még mindig csak önmaga szervezeti ellenállására és legfeljebb a védőoltásokra van utalva. Ugyanis vírusos fertőzésre vagy a védőoltás hatására az emberi szervezetben ellenanyag-termelés indul meg. Ez az ellenanyag az érett vírus partikula, a virion közömbösítésére képes. A szervezet ellenanyag-termelését kiváltani (vakcinálás), vagy ezt a termelést fokozni, egyelőre csak ezek azok a hatékony módszerek, amelyekkel a vírusos megbetegedések leküzdésére rendelkezünk.

### **Az interferon nem szokásos ellenanyag**

Az utóbbi években a kutatók nagy reményeket fűztek egy speciális ellenanyag, az interferon szerepéhez. Már több mint húsz éve felderítették, hogy a gerincesek szervezete a vírusok támadására úgy védekezik, hogy a fertőzött sejtben termelni kezdenek egy vírusellenes hatóanyagot, az interferont. Ez az anyag néhány órával a vírusos fertőzés után már megjelenik a sejtben, tehát jóval a tulajdonképpeni ellenanyagok képződése előtt. Valószínű, hogy a vírussal szemben ez a szervezet első védekezési reakciója. Az interferon azonban nem szokásos ellenanyag, mert hatását nem a vírusra, hanem a gazdasejtre fejt ki.

A legújabb kutatások eredményei szerint az interferon vírusellenes hatása abban áll, hogy a sejtben indukálja a TIP szintézisét. A TIP (translation inhibitory protein) egy olyan fehérje típusú anyag, amelyik meggátolja, hogy a gazdasejt a vírusnak szükséges szerkezetelemeket szintetizálja. Valószínűleg ez úgy történik, hogy megakadályozza a vírus messenger RNS molekulájának a kapcsolódását a gazdasejt riboszómájához, így a sejt riboszómája továbbra is a saját alkotóelemeit fogja előállítani, és nem a vírusét, amely így nem képes szaporodni.

Az interferon több ezer molekulasúlyú fehérje típusú anyag, stabil, nem toxikus, nincsenek mellékhatásai és vírusellenes hatása széles spektrumú. Tehát minden tulajdonsága megvan ahhoz, hogy ideális gyógyszerre váljon, de egyelőre még mindig csak kísérleteznek vele. Nem ismerik a pontos szerkezetét, és nagyobb mennyiségben még nem tudják előállítani. Próbálták az emberi szervezetet arra serkenteni, hogy termeljen több interferont. Azonban az eddigi serkentő anyagok (az emberi szervezetre veszélytelen vírusok, vagy olyan speciális makromolekuláris gombaproduktumok, mint amilyen a helenin vagy a statolon) nem-bizonyultak elég hatásosoknak. Kudarcot vallottak azok a kísérletek is, amelyek az interferon lombikban vagy állati szövetekben történő kitenyésztését célozták. Kiderült ugyanis, hogy ha az interferont, a védőoltások készítése módjához hasonlóan, tyúktojásban tenyésztik ki, akkor az így nyert anyag

csak a tyúkok szervezetében mutatkozik hatásosnak. Ugyanígy, az egér sejttenyészetéből kitermelt interferon csak az egerek vírusfertőzése ellen bizonyult hatékonynak. A gazdasejtre és nem a vírusra ható interferon tehát faj specifikus.

### **A manipulált génállományú baktériumok**

Egészen új adatok szerint (1980. március 27.-én közölte a Nature folyóirat hasábjain *Charles Weismann* zürichi professzor, érdemes megjegyezni, lehet, hogy jelentős tudománytörténeti dátum lesz) sikerült elérni azt, hogy az emberi interferont baktériumok termeljék. Ezek szerint, az inzulin és a növekedési hormont gátló szomatosztatin után, az interferon immáron a harmadik olyan fehérje, amelyet emberi DNS kód alapján baktériumok termelnek.

A hosszas és elképzelhetetlenül sok munkát igénylő kísérletek eredményei, úgy látszik, igazolják azokat a feltevéseket, amelyek szerint a nagy molekulású, fehérje típusú anyagok előállításában nagy szerepet fognak játszani a manipulált génállományú baktériumok.

Az elképzelés az volt, hogy az *Escherichia coli* genetikai állományában jelenlevő plazmidokba, génsebészeti beavatkozással beviszik az emberi interferon termelését irányító DNS szelvényt, és így a baktérium nem a saját felépítéséhez szükséges fehérjéket, hanem az emberi interferont fogja termelni. Az óriási nehézséget az jelentette, hogy az interferon termeléséért felelős DNS szakaszt mintegy húszezer fehérje szintézisére szolgáló DNS kód közül kellett kiválasztani. Ezt a sziszifuszi munkát a következőképpen sikerült elvégezni.

A kb. húszezer fehérje kódját tartalmazó DNS keveréket ötszáz csoportonként megvizsgálták, a megfelelő plazmidokat tartalmazó kóli-baktériumok segítségével. Azokat a DNS szakaszokat keresték, amelyek a legbőségesebben termelték az interferont. Három ilyen ötszáz csoport kiválasztása után, ezeket újabb alcsoportokra osztották, így, fokozatosan haladva, végül eljutottak a tiszta interferont termelő manipulált génállományú baktériumhoz.

A sikeres kísérletsor leközlése nagyot emelt a kutatásban érdekelt társaságok részvényeinek árfolyamán.

Valószínű, hogy a laboratóriumi kísérleteket most már üzemi méretekben folytatják. Az így nyert nagyobb mennyiségű, és feltehetően sokkal olcsóbb interferonnal elkezdődhetnek majd a klinikai vizsgálatok.

Lehetséges, hogy mindez a rákkutatásban is jelentős előrelépést jelent. Már régóta megfigyelték ugyanis, hogy az interferon a rosszindulatú daganatokat is visszafejleszti (pl. oszteoszarkóma, azaz csonttrák esetén).

### **„...forradalom küszöbén állunk...”**

Amint láthatjuk, mind a rákkutatás, mind a vírusos megbetegedések leküzdése, nagymértékben függ a sejtek szerkezetének és működésének a megismerésétől. Ez a megállapítás egyébként az egész modern gyógyszerkutatásra érvényes, de talán ez a két terület az, ahol a megoldás sine qua non-ja a molekuláris sejtbiológia fejlődése.

Az eddigiekben megrajzolt nem túlságosan rózsaszínű kép majd csak akkor válik kedvezőbb színezetűvé, amikor valóban beválik Gerald Eddmann jóslata. A New York-i Rockefeller Egyetem molekuláris biológia-tanára 1979-ben a következő biztató kijelentést tette: „A sejtműködés megismerése terén valóságos forradalom küszöbén állunk. Minekutána évek hosszú során át szorgalmasan tapostuk a sarat, nemsokára a levegőbe emelkedhetünk.”

A sejtbiológiai kutatások eredményei az öregedés lényegének megismeréséhez, valamint az élet meghosszabbítására irányuló kísérletekhez is elengedhetetlenek.

Az élet titkait szakadatlanul kutató ember már nagyon régen próbálja megfejteni, hogy mi okozza az öregedést. A jelenleg ismert és forgalomban levő több ezer tudományos feltételezésből azonban még egyik sem vitathatatlan.

Azt már régóta tudjuk, hogy a sejtek elhasználódása és pusztulása az alapja a szervezet öregedésének és halálának. Azt viszont csak az újabb eredmények mutatták ki, hogy az öregedő sejtek mindinkább elvesztik DNS szintetizáló és szaporodási képességüket.

Ezt egyesek úgy értelmezik, hogy az élet során a sejteket ért fizikai, kémiai és biológiai károsodások a sejt örökletes anyagában halmozódnak fel, ami végül működéskieséshez vezet. Mások szerint minden sejt rendelkezik egy, az öregedésre vonatkozó kóddal, programmal. Bizonyos számú sejtosztódás után, ennek - a sejtek DNS molekuláiban tárolt - programnak a „lejárása” vezet a sejt pusztulásához. Feltételezik, hogy az embereknél ez a „program” 115 év körül mozog.

Reméljük, hogy a molekuláris biológia várható ugrásszerű fejlődése a modern gyógyszerkutatásnak és ezen belül az emberi létfeltételek javulásának és a betegségek leküzdésének széles távlatait nyitja majd meg.

## **Az új gyógyszerek iránti igény**

Új gyógyszerek nemcsak a rák és a vírusos megbetegedések leküzdésére szükségesek. Természetes, hogy a modern gyógyszerkutatás megkülönböztetett figyelmet szentel e két területnek, de számos más irányból is jelentkezik igény új, eddig még nem ismert, hatékony gyógyszerek iránt.

A gyógyszergyártásban általános az a gyakorlat, hogy a már meglevő és gyártott gyógyszereket időnként újakkal helyettesítik. Egy-egy új gyógyszer forgalomba hozatalának nehézségei miatt azonban mind kisebb a jelentősége azoknak a kutatásoknak, melyeknek célja az, hogy olyan vegyületeket állítsanak elő, melyekkel már ismert, alkalmazott gyógyszereket lehet helyettesíteni. Az ilyen irányú kísérletek általában az új vegyület hatékonysági, toxicitási, mellékhatások szempontjából való, vagy az előállítási árból eredő előnyeit tartják szem előtt, de ezek az előnyök lassan már-már eltörpülnek a forgalmazási engedély által megkívánt állatkísérletek és klinikai vizsgálatok rengetegével járó hátrányok mellett.

Más a helyzet akkor, ha egy jól bevált, értékes gyógyszer vagy gyógyszercsalád idővel elveszíti a hatékonyságát. Ilyenkor ennek pótlása vagy helyettesítése a gyógyszerkutatás elsőrendű feladata. Immáron klasszikus példája ennek az egyáltalán nem csökkenő tendenciát mutató antibiotikum kutatás. A kórokozók rezisztenciája következtében szükségessé vált antibiotikum kutatás ma is jelentős hányadát jelenti a modern gyógyszerkutatásnak.

Új gyógyszerek iránti igényre néha a társadalmi fejlődés kísérőjelenségei is felhívhatják a figyelmet. Annak idején a gyarmatosítással járó nagy utazások terelték a kutatók érdeklődését az antimaláriás szerekre, és már említettük a második világháború szerepét a penicillin előállításában. Napjainkban már komolyan foglalkoznak a hosszú lejáratú úrutazások körülményei által megkívánt gyógyszerek kikísérletezésével. Ki a megmondhatója, hogy az e célból előállított új anyagok közül hány és hogyan hasznosítható majd földi életünk hétköznapijaiban?

Néha pontosan maga a gyógyszeres terápia fejlődése teremt olyan körülményeket, amelyek megkívánják az új gyógyszerek kidolgozását. Láttuk, hogy a vitaminok, hormonok és az antibiotikumok alkalmazása döntő mértékben hozzájárult az átlagos életkor megnövekedéséhez. Az így előállott demográfiai helyzet - a társadalom „előregedése” - teszi szükségessé a hatékony szív- és érrendszeri, valamint a reumatikus megbetegedéseket gyógyító szerek előállítását. Ugyancsak ez az oka, hogy ma már reális az igény az élet aktív periódusát meghosszabbító



gyógyszerekre, vagy az életkorral arányosan jelentkező rák citosztatikumaira, esetleg a sugárkezeléssel történő gyógyítást elősegítő, úgynevezett sugárvédő anyagok előállítására.

### **Ami a társadalmi nevelés feladata volna**

A gyógyszerkutatás mozgató rugói között van egy olyan jelenség is, amelynek a szerepe igen sok vitára adott és ad alkalmat.

A korunkat jellemző urbanizáció, szedentarizmus, munkahelyi megterhelés, idegfeszültség, valamint az úgynevezett „civilizációs ártalmak” (alkohol, dohány, levegőszennyezettség stb.) hatását az ember egészségére már említettük. Egyes futuroológusok ebből a szempontból az emberiség számára nem sok jóval biztató jövőt vázolnak fel. Krónikus és örökletes betegségekben szenvedők sokasága, az idős emberek természetellenesen nagy száma, a balesetek megszorodása, egyre több idegbeteg, a minden eddigit felülmúló környezetszennyeződés és túlnépesedés, valamint az ezekkel kapcsolatos járványveszély jellemeznék ezt, a reméljük soha be nem következő állapotot.

Ilyen helyzetben - vallják egyes kutatók - már ma az kellene hogy legyen a gyógyszerkutatás fő feladata, hogy kikísérletezze azokat a vegyületeket, amelyek az ember biológiai alkalmazkodóképességét mesterségesen fokozzák (pl. a mérgező anyagok kiküszöbölését gyorsító máj-mikroszomális enzim-stimulánsok, trankvillánsok, kalóriafogasztók stb.)

A civilizációs ártalmak valóban társadalmi méretekben veszélyeztetik az ember egészségét, de ennek megoldását semmiképpen se gyógyszeres úton kell keresni. A biológiai alkalmazkodóképesség gyógyszeres úton való kiterjesztése feltétlenül visszalépést jelentene az élővilág fejlődésének egy nyilvánvalóan alacsonyabb fokára. Semmi esetre sem az a megoldás, hogy a zabálás következményeit emésztést elősegítő gyógyszerekkel és kalóriafogasztókkal igyekezzünk csökkenteni, hogy nappal serkentőket, éjjel altatókat szedjünk, és a családi, munkahelyi, társadalmi konfliktusokat nyugtatókkal próbáljuk kivédeni.

Más élőlényekkel szemben az ember jellemzője éppen az, hogy nem biológiai, hanem társadalmi módon alkalmazkodik. Az oki és tüneti kezelés viszonyának megfelelően itt is elsősorban az okot - a helytelen életvitelt - kell megszüntetni. Ez viszont sokkal inkább az egészségügyi és társadalmi nevelés feladata, mint a gyógyszerkutatásé.

Ennek ellenére az ilyen jellegű gyógyszerek iránti igény létezik, és ezzel a gyógyszerkutatásnak számolnia kell. Sajnos, a gyógyszerfogyasztásnak egy jelentős hányada ebből a visszás helyzetből ered. Hatékony felvilágosító munkára volna szükség, hogy ez a

helyzet megváltozzék, és a kutatás valóban csak a legszükségesebb feladatokra összpontosíthasson.

### **Az ideális kiindulópont**

Tulajdonképpen nem igény, hanem ideális helyzet, vagy helyesebben fogalmazva inkább egy óhajtott lehetőség, hogy egy-egy új gyógyszer kidolgozásához valamilyen tudományos felismerés szolgáltassa a kiindulópontot, mert általában ilyenkor születnek a döntően új tulajdonsággal rendelkező gyógyszerek vagy gyógyszer családok.

Az idegingerület-vezetés mechanizmusának megismerése vezetett a vegetatív idegrendszer szabályozó gyógyszerek kidolgozásához, a mikrobiológusok által feltárt antibiózis az antibiotikumok megjelenését tette lehetővé, és így tovább. Láttuk, hogy a molekuláris biológia eredményeitől várjuk a sejt-élettevékenység tisztázását, amely aztán feltehetőleg új rák vagy vírusellenes gyógyszereket, vagy a gerontológiában hasznosítható új szereket fog eredményezni.

Bázeli kutatók nemrég arra a felfedezésre jutottak, hogy az alvást kémiai folyamat váltja ki. Kísérleti állatokon bebizonyították, hogy az alvást egy 7 aminosavból álló, kb. 700 molekulasúlyú fehérjeszerű anyag idézi elő. Megállapították, hogy a házinyulat hosszan tartó, kis frekvenciájú impulzusokkal el lehet altatni. Az elektromos úton így elaltatott nyulak vérkeringését összekötötték árammal nem kezelt nyulak vérkeringésével. Ez utóbbiak rövid idő elteltével szintén elaludtak. Ezzel bebizonyították, hogy a testben keletkezett alvást előidéző anyaga vérkeringéssel más élőlénybe átvihető. Az elaltatott nyulak vérének dialízálták (ún. féligáteresztő hártyán vezették át, ami lehetővé tette a nagy molekulasúlyú fehérjék elválasztását a kisebb molekulasúlyú komponensektől), majd tovább frakcionálták. Az egyes frakciókat újabb kísérleti nyulakon vizsgálva megállapították, hogy a 700 körüli mólsúlyú rész az „alvásfaktor” hordozója. Ebből az anyagból a gramm egy milliommód része elég volt egy házinyúl elaltatásához.

Könnyen belátható, hogy egy ilyen felfedezés kiindulópontja lehet hatékony, testazonos alapanyagú altatószerek előállításának. Annak ellenére, hogy ez a megfigyelés még távolról sem tisztázta az alvás problémáját - hiszen még nem tudjuk, hogy a természet milyen befolyására jön létre az alvási faktor; nem ismerjük, hogy hol és mikor hat az altató inger és miként szűnik meg ébredéskor - mégis széles távlatokat nyithat a gyógyszerkutatás számára.

Ugyancsak nagy reményekre jogosítanak az 1975 óta folyó ún. endorfin-kutatások. Amint azt eddig már feltártak, az endorfinok olyan - a morfioméhoz hasonló hatású - fehérjék, amelyeket az állati vagy emberi szervezet állít elő, valószínű fájdalomérzet elleni

védekezésésképpen. Ennek a természetes, tehát nem testidegen anyagnak a fájdalomcsillapító hatása a morfiúmúnak mintegy százszorosa.

Izolálásuk, szerkezet-felderítésük és előállításuk valószínű, egy új, rendkívül hatékony fájdalomcsillapítóval bővíti az orvosok eszköztárát. Továbbá, a morfiúmra és az endorfinokra érzékeny agyi receptorok megismerésétől olyan bonyolult jelenségek biokémiai alapjaira is várják a választ, mint amilyenek az akupunktúra; szuggesztió vagy önszuggesztió és a narkománia. Ugyanis feltételezik, hogy túszúrással, esetleg a hallási vagy látási ingerek hatására, az endorfinok agyi kiválasztódás a fokozódik. Ez a pszichoterápia módszereinek a „megfogható” biokémiai alapjaira is válasz lenne.

Ezekkel a még folyamatban levő kutatásokkal azt szerettük volna példázni, hogy a jelenlegi elképzelések szerint milyen lehet a gyógyszerkutatás jövőbeli útja. Az elsődleges cél mindig a szervezetben lejátszódó normális és kóros folyamatok megismerése kell hogy legyen. Csak ezek ismeretében térhet új utakra a gyógyszerkutatás, csak akkor hagyhatunk fel a sötétben való tapogatózással, majd csak ekkor zárhatjuk ki a véletlen szerepét, és tervezhetjük meg előre egy gyógyszermolekula szerkezetét.

Persze, az emberi szervezet nagyon bonyolult. A benne lejátszódó pontos történetésekről még most, az űrhajózás és a számítógépek korában is, csak szerény ismereteink vannak. A tulajdonképpeni gyógyszerkutatás éppen ezért más tudományok eredményeihez is kötve van.

Az immunológia, a kísérletes farmakológia, a farmakokinetika, a farmakogenetika, a kísérletes patológia és rokon területeinek eredményeitől mindig remélhetjük, hogy egy-egy új gyógyszer megjelenését is lehetővé teszik. Ezeket a testvértudományokat joggal tekinthetjük, a gyógyszeripar alapkutatási területeinek.

Igaz, az alkalmazott és alapkutatás egymáshoz való viszonyának megfelelően, nem minden felfedezésnek jelentkezik azonnal az eredménye. Az viszont kimutatható, hogy a fontos felismerések és az ennek következtében lehetővé váló gyógyszerek megjelenése között eltelő idő, a tudomány fejlődésével egyre csökken. A mikroorganizmusok antagonizmusának első megfigyelésétől: a penicillin előállításáig még jó negyven évre volt szükség. *Ahlquist* 1948-ban felállított hipotézise és a béta-blokkolók megjelenése között még mindig 15 év kellett hogy elteljen, de *Hornykievicz* 1960-as lelete a parkinsonosok agyának dopamintartalmáról és az L-dopa klinikai alkalmazása között már csak hét évre volt szükség.

Az igények és indítékok felsorolása után, most próbáljuk meg felvázolni a lehetőségeket. A csapatmunkát feltételező gyógyszerkutatásban jelenlevő vegyészeknek milyen lehetőségük van arra, hogy új, hatékony vegyületek előállításával vegyék ki részüket a gyógyszereszet állandó fejlődésében.

### **És milyenek a lehetőségeink?**

Elvileg minden szerves vegyület lehet biológiailag aktív, tehát valamilyen formában hatással lehet az élő szervezetre. Ennek alapján a vegyületek nagy többsége, természetesen a megfelelő mennyiségben adagolva, potenciális gyógyszernek is tekinthető.

Láttuk, hogy az első igazán jelentős kemoterapeutikumot a prontosil, illetve a fehér szulfamidot - úgy fedezték fel, hogy a vakszerencsében bízva, egészen más rendeltetési célból előállított vegyületeknek (legtöbbjük festéknek készült) az antibakteriális hatását vizsgálták. Ezen az eredményen felbuzdulva, a gyógyászat legkülönbözőbb területén, számtalan vegyületet vizsgáltak meg, több-kevesebb sikerrel; a tapasztalat aztán azt mutatta, hogy a legtöbb gyógyszer valóban a szerves vegyületek soraiból került ki.

Ezek után természetes, ha úgy tűnik: új gyógyszerek nyerésének legegyszerűbb lehetősége az, ha a próba-szerencse módszer segítségével a vegyületeket célirányos biológiai szűrővizsgálatnak vetjük alá, szaknyelven screeneljük, és a gyógyászati szempontból érdekteleneket kiselejtezzük. A tesztelés, tesztpróba kifejezésekhez hasonlóan, a magyar szakirodalomban a screenelés is (ejtsd szkrínelés) meghonosodott. Az angol screening szó rostálást jelent.

A screenelést valóban alkalmazzák a gyógyszerkutatásban, a módszer egyszerűsége azonban csak látszólagos.

Gondoljuk csak el: jelenleg kb. ötmillió szerves vegyület ismeretes, és évente mintegy százezer újat állítanak elő. A mindent kimutató statisztikusok szerint a földkerekség vegyészei öt percenként állítanak elő egy-egy új vegyületet. Ha csak az újonnan előállítottakat akarnánk módszeres vizsgálat tárgyává tenni, jószerével a világ összes tudományos kutatója gyógyszerkutatással foglalkozhatna, illetve az ehhez elengedhetetlenül szükséges állatokon és embereken végzett toxikológiai és farmakológiai vizsgálatokkal.

Ismert tény, hogy a gyógyszerkutatás „rate limiting”, azaz sebesség-meghatározó fázisa a kutatás utolsó lépései: a farmakológiai, a metabolizmussal kapcsolatos, toxikológiai, patológiai és klinikai megfigyeléseket magába foglaló vizsgálatok gyorsasága. Ezek a kísérletek igénylik a

legtöbb költséget és időt. A gyógyszerkutatás nagy problémája általában nem a biológiailag aktív vegyületek előállítása. A szerves kémia jelenlegi állása mellett a legtöbb esetben ez aránylag egyszerű feladat. Viszont beláthatatlanul sok munkát igényel az új anyagok beható és módszeres kivizsgálása a terápia legkülönbözőbb területén. Hiszen ha egy vegyületről számtalan vizsgálat után kiderül, hogy az élő kórokozók által előidézett fertőzésekben hatástalan, az még nem jelenti azt, hogy nem alkalmazható esetleg mint citosztatikum, vagy mondjuk mint érzéstelenítő. Ezt azonban mindig csak újabb kísérletekkel lehet eldönteni.

### **A legesélyesebbek kiválasztása**

Szerencsére a valóságos helyzet nem ennyire esetleges és kilátástalan. Az összes eddig megismert és majdan előállítandó vegyületek minden irányban történő tesztelése nem lehet a gyógyszerkutatás feladata. Ez gyakorlatilag kivihetetlen, erről a módszerről eleve le kell mondanunk. A gyógyszerkutatók egyik legfontosabb feladata pontosan az, hogy a kutatásnak ebbe a sebesség-meghatározó fázisába csak a lehető legesélyesebb vegyületek kerüljenek. És erre meg, is van a lehetőség!

A gyógyszer receptorok szerkezetének ismeretében, a nem is olyan távoli jövő kutatóinak, valószínű, könnyű lesz majd kiválasztani a legmegfelelőbb struktúrájú vegyületeket, amellyel a kívánt hatást elérhetik. Viszont, amíg, a gyógyszerkutatás nem jut el a tudatos gyógyszer-megtervezésnek erre a szintjére, addig a véletlen screenelés esélyeit csak a felhalmozott tapasztalatok alkalmazásával lehet növelni.

Az empirikus adatok összessége, minden valamennyire is racionális hipotézis és a kifinomult kutatói ítélőképesség együttesen reálisan növelik is a kutatások hatékonyságát.

Új gyógyszerek nyelésének céljából ma már nem vaktában állítanak elő vegyületeket. Átgondolt, jól megfontolt elképzelések alapján, ma már csak olyan új anyagokat állítanak elő, amelyeknek eleve nagy az esélyük arra, hogy gyógyszerre váljanak.

A természetes hatóanyagok izolálása, szerkezetük felderítése és szintézise; a hatóanyagok származékainak előállítása; a már ismert farmakofor csoportok beépítése különböző molekulákba; az előállított anyagok fizikai-kémiai aktivitásának a vizsgálata (pl. lipofil karakter); a szervezetben lejátszódó folyamatok molekuláris szinten történő megismerése és az ennek alapján levont következtetések felhasználása; szerkezet és biológiai hatás közti összefüggések alkalmazása stb., íme ezek azok a módszerek, amivel a jelenkori gyógyszerkutatás

rendelkezik és felhasznál. Ezek segítségével valóban el lehet érni, hogy a végső, legköltségesebb kutatási stádiumba csak a legkiválóbb tulajdonságokkal rendelkező vegyületek kerüljenek.

### **A szintetikus előállítás kérdése**

A természetes hatóanyagok kivonása, szétválasztása, izolálása majd szerkezetük felderítése és szintézise számos gyógyszer család kiindulópontjaként szolgált már eddig is. Így jutottak el többek között az alkaloidákhoz, vitaminokhoz, hormonokhoz, antibiotikumokhoz stb.

A hatóanyagok szerkezetének felderítése - az esetek nagy részében - lehetővé tette a laboratóriumi, majd az ipari szintézis megvalósítását is. A gyógyszer így független lett természetes nyersanyagától, és a szükségletnek megfelelő mennyiségben való gyártása ma már bárhol lehetővé vált.

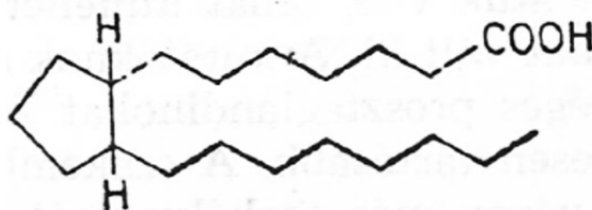
A szintetikus előállítás lehetősége azonban nem mindig jelenti azt, hogy a gyógyászati szükségletet kizárólagosan a szintetikus termékből fedezik. Gazdasági megfontolásokból néha jobb megmaradni a természetes kiinduló anyagoknál. Jól lehet szerkezetüket ismerik, mégis természetes nyersanyagból állítják elő a mák-alkaloidokat, a rezerpint, a szteroid hormonok nagy részét és a kloramfenikol kivételével jóformán az összes antibiotikumokat. Amint azt a penicillinek és nemi hormonok esetében már említettük, sokszor lehetőség van a természetes és mesterséges előállítás kombinációjára. A különböző előállítási módok kidolgozását az a tény is indokolja, hogy aki dolgozott eljárások birtokosa rendelkezik az eljárási szabadalmak előnyével, aminek gazdasági háttere könnyen belátható.

Egy ismeretlen anyag szerkezetének a felderítését nagymértékben felgyorsították a modern műszeres analitikai módszerek. A különböző spektroszkópai módszerei: infravörös, ultraibolya, nukleáris magrezonancia (főleg a  $H^1$  és  $C^{13}$  NMR) és tömegspektroszkópia; valamint az optikai rotációs diszperziót, cirkuláris dikroizmust és röntgensugár-diffrakciót mérő készülékek segítségével, bonyolult felépítésű anyagok szerkezetét ma már aránylag rövid idő alatt meg lehet határozni. Érdemes idézni az egyik legnagyobb amerikai gyógyszer gyártó cég igazgatójának 1976-ban tett kijelentését: „amikor 1950-ben a Pfizer-céghez kerültem, a kémiai részleg háromnegyed része évekig a teramicin szerkezetének felderítésével foglalkozott. Ma felszereléseink segítségével egy ehhez hasonló szerkezetbizonyítást néhány milligramm anyagból egy pár nap alatt el tudunk végezni.”

Ennek ellenére nagyon sok természetes anyag - főleg az élettevékenységben nagy szerepet játszó, fehérje típusú, nagy molekulású enzim - szerkezetének a pontos megismerése még mindig a jövő feladata.

### A proszttaglandinok terápiás értékesítése

Az izolálás - szerkezet-felderítés - szintézis útját követő számtalan kutatási téma közül említsük meg például a proszttaglandinokkal foglalkozó, kísérleteket, mivel ezek a „jövő gyógyszerei” jelzöt is kiérdemlő vegyületek a gyógyszeres terápia számos területén sikerrel kecsegtetnek. Proszttaglandinoknak nevezzük azokat a különböző szövetekből és szekrétumokból kimutatható lipideket, melyek egy hipotetikus molekula - a prosztánsav - származékai.



A prostánsav

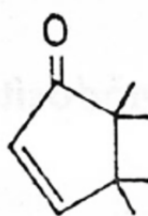
Az ondófoliadékból, ováriumából, prosztatából és a különböző szervekből (agy, tüdő, máj, stb.) izolált proszttaglandinokat vizsgálva tapasztalták, hogy igen kis mennyiségben (1 mg anyag 1000 literben hígítva) a legkülönbözőbb farmakológiai hatást fejti ki. Felépítésük megismerése után a proszttaglandinokat (PG), szerkezeti sajátosságaik alapján, négy csoportba lehetett osztani.



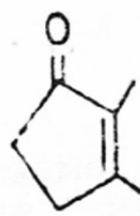
E



F



A



B

A proszttaglandinok elnevezése illetve jelölése, a ciklopentángyűrű szerkezeti sajátosságai alapján

A betűkkel jelzett különböző proszttaglandinok (E, F, A, és B) vérnyomáscsökkentő, gyomorsavat csökkentő és a méhtónust okozó hatását (a szülés megindítására és a nem kívánatos

terhesség megszakítására egyaránt alkalmasak) nagyjából már ismerik, de mivel a PGE1 és PGE2 gátolja a - noradrenalin felszabadulását a szimpatikus végkészülékeken, segítségükkel a vegetatív idegrendszer által irányított szív és érrendszer valamint a gyomor-bél rendszer befolyásolhatóságát is remélik. Feltételezik továbbá, hogy a prosztaglandinok fontos szerepet játszanak a gyulladás kialakulásában és a fájdalom patomechanizmusában is.

Jelenleg világszerte intenzív kutatómunkát végeznek a prosztaglandinok hatásának terápiás értékesítése érdekében.

Gyakorlati alkalmazásuknak az a nagy akadálya, hogy a természetes prosztaglandinok rendkívül rövid idő alatt inaktíválódnak, hatástalanná válnak. Ebből arra következtetnek, hogy jelzéstovábbító feladatuk van, tehát átmeneti képződésük más anyagcsere-reakciókat vált ki. A kutatóknak azonban már sikerült olyan mesterséges prosztaglandinokat kikísérletezni, melyek hatása lényegesen tartósabb. A szakemberek ezektől várják a szívverés és vérnyomás szabályozását, de remélik, hogy prosztaglandin alapanyagú gyógyszerekkel hatékonyan kezelhető lesz egy sereg szív- és vesebetegség, a gyomorfekély, az asztma és a reuma, valamint megoldhatóvá válik az utólagosan alkalmazható fogamzásgátlás.

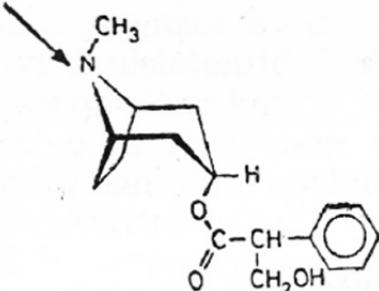
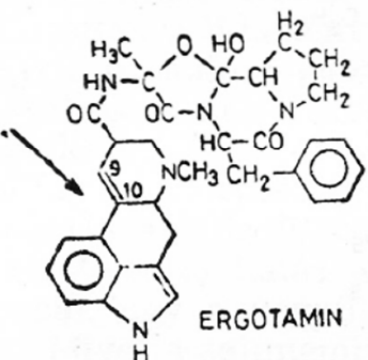
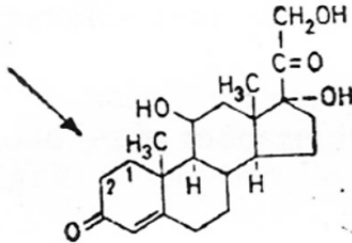
A jelenleg megoldásra váró probléma az, hogy kifejezett hatású, mellékhatásoktól mentes, tartós hatékonyságú származékokat lehessen előállítani.

### **Kis módosításra jelentős változás**

A természetes hatóanyagok molekuláinak aránylag kis módosítása a terápiás tulajdonságok lényeges változását vonhatja maga után. Ezért a gyógyszerkémia gyakran él azzal a lehetőséggel, hogy a természetes hatóanyag szerkezetének megismerése után, azon különböző szerkezeti változásokat hajt végre. A cél természetesen mindig a kívánt hatás fokozása, és a nemkívánatos mellékhatások és a toxicitás csökkentése. Így jutottak el például az atropin metilezésével az N-metil-atropinhoz, az ergetamin hidrogénezésével a dihidroergotamin molekulájához, vagy a hidrokortizon dehidrogénezésével a prednizolonhoz. A minimális szerkezetváltozás következtében megváltozott hatást táblázat mutatja.

Tulajdonképpen ezt az utat követi a félszintetikus penicillinek előállítása is. Itt a bioszintézissel előállított 6-amino-penicillánsavat szintetikusán alakítják tovább úgy, hogy a megfelelő oldalláncokkal acilezik.

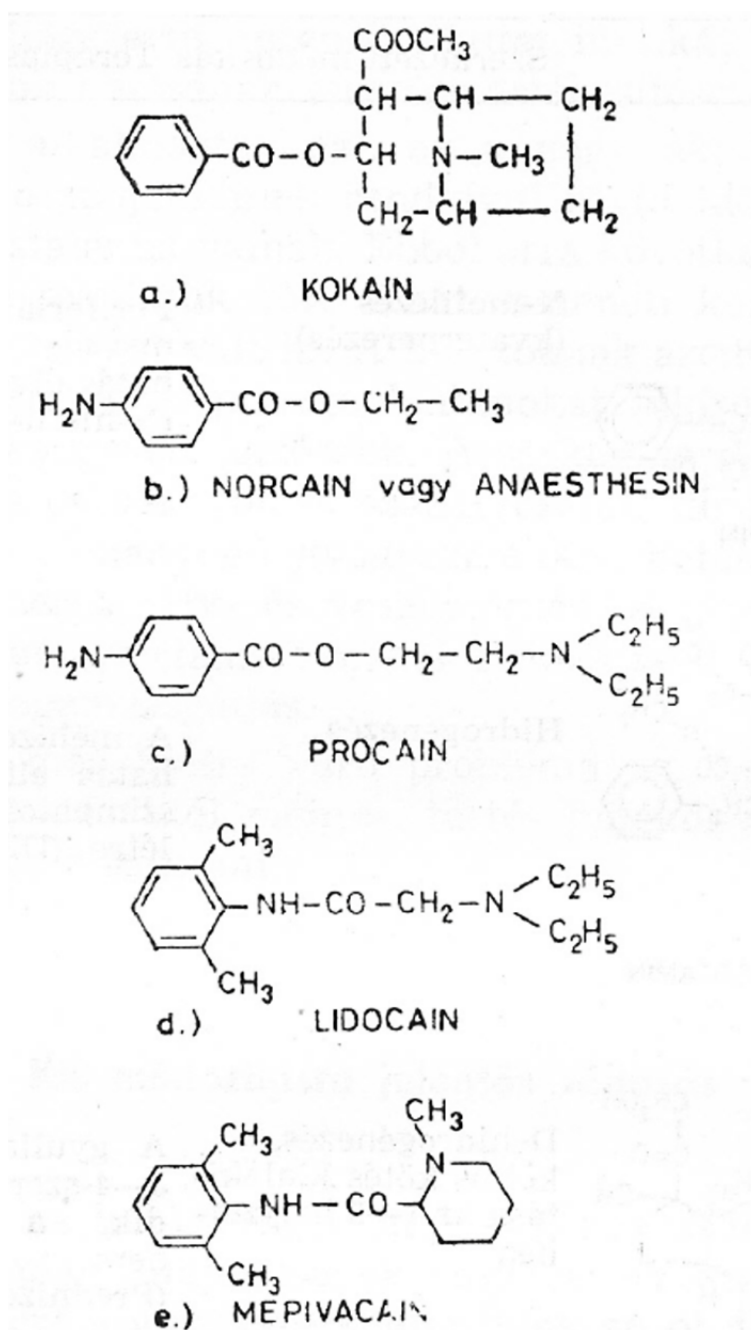


Alapvegyület	Szerkezeti módosítás	Terápiás előnyök
 <p>ATROPIN</p>	N-metilezés (kvaternerezés)	Perifériás főhatás megmarad, központi izgató hatás elvész (N-metil-atropin)
 <p>ERGOTAMIN</p>	Hidrogénezés	A méhizomra gyakorolt hatás eltűnik, erős szimpatolitikus hatás jön létre (Dihidroergotamin)
 <p>KORTIZOL (hidrokortizon)</p>	Dehidrogénezés, kettős kötés kialakítása az 1—2 helyzetben	A gyulladásgátló hatás 3—4-szeresére fokozódik, a mellékhatások nem (Prednizolon)

### A modellezés módszere

Néha sikerül a természetes hatóanyag szintetikus analógját előállítani. E módszer - az úgynevezett modellezés - célja mindig az, hogy a kívánt eredeti hatást a természetes anyagnál egyszerűbb struktúra segítségével ériék el.

Ilyenkor a kutatók először mindig az alapvegyület kémiai szerkezetének jellegéből indulnak ki, és figyelembe veszik a szerkezet egyes elemeinek (töltéselosztás, kötéstávolság, stb.) a hatásban betöltött szerepét.



A helyi érzéstelenítők szerkezetének alakulása

Nagyon jól példázza ezt az a folyamat, ahogy a kokain molekulájától eljutottak a mai modern szintetikus helyi érzéstelenítők szerkezetéhez.

A kokain a Dél-Amerikában honos Erythroxylon coca leveleinek alkaloidja, amelyet 1860-ban állítottak elő kristályosan. Hatékony helyi érzéstelenítő hatására hamar rájöttek, de alkalmazását korlátozta az, hogy jelentékeny általános, főleg központi idegrendszeri hatásokkal rendelkezik (kábitószer, a kokainisták kedvelt élvezeti mérge). Helyi érzéstelenítő hatásának elemzése vezetett ahhoz a felismeréshez, hogy hatásában a metil-ekgonin résznek nincs alapvető szerepe, ez más szerkezettel helyettesíthető.

Az 1902-ben előállított anesztezin vagy norkain - a para-aminobenzoésav egyszerű etilésztere - szintén erős hatású helyi érzéstelenítő. Felfedezése nagy lépés volt a kokainnál egyszerűbb szerkezetű érzéstelenítők előállításának irányában, de mivel vízben nem oldódik, csak hintőpor vagy kenőcs formájában alkalmazhatták, külsőleg.

Alkilamin-származékai, illetve ezek klórhidrátjai, viszont már vízben jól oldódó vegyületek. Így jutottak el 1905-ben a prokainhoz (procainum hydrochloricum), amely az anesztezin dietilamino-származéka, és máig is az egyik legkiválóbb helyi érzéstelenítő. Ebben az irányban tovább haladva 1946-ban előállították a lidokaint, majd a mepivakaint; melyek hatékonyabbak a prokainnal. Hatásuk hamarabb beáll és tartósabb.

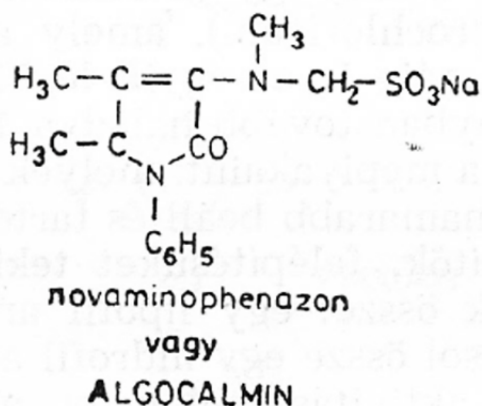
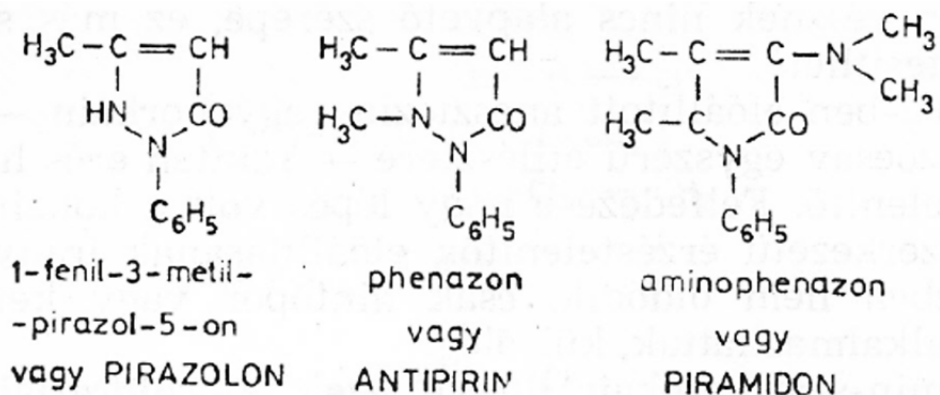
Ezek a helyi érzéstelenítők, felépítésüket tekintve, három szerkezeti elemből tevődnek össze: egy lipofil aromás gyököt alifás intermediér lánc kapcsol össze egy hidrofíl aminocsoporttal. Ha a hidrofíl centrum aktivitása túl nagy, akkor a helyi érzéstelenítő hatás gyenge, ha viszont a lipofil karakter dominál, úgy a vegyület vízzoldékonysága csökken. Mivel a sejtmembránon a molekula viselkedését e két centrum egyensúlya szabja meg, a szerkezetet mindig úgy kell megválasztani, hogy a lehető legkedvezőbb hatást érhük el vele.

A helyi érzéstelenítők kifejlesztése remekül szemlélteti a modellezés módszerével gyakran élő gyógyszerkutatás lehetőségeit, de egyben korlátait is.

### **A „hatócsoporthoz” beépítése**

A modellezéshez hasonló az a módszer, amikor a kutatók a feltételezett gyógyhatású anyagokat úgy állítják elő; hogy bevált gyógyszerek szerkezeti elemeit - a hatócsoporthoz - beépítik egy új vegyületbe.

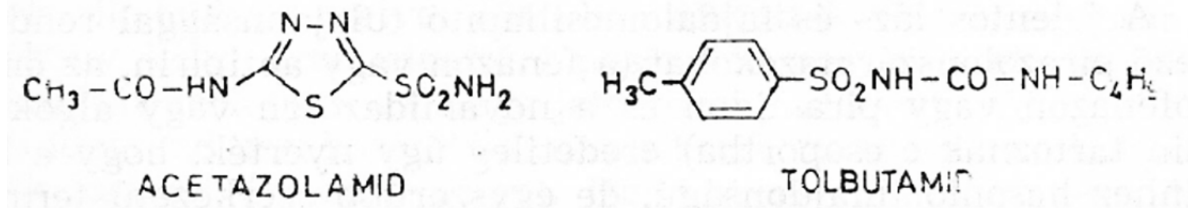
A jelentős láz- és fájdalomcsillapító tulajdonsággal rendelkező pirazolonszármazékokat (a fenazon vagy antipirin, az aminofenazon vagy piramidon és a novamidazofen vagy algokalmin tartoznak e csoportba) eredetileg úgy nyerték, hogy a kininhez hasonló tulajdonságú, de egyszerűbb szerkezetű termékeket kerestek a kutatók, még a múlt század végén.



#### A pirazon és származékai

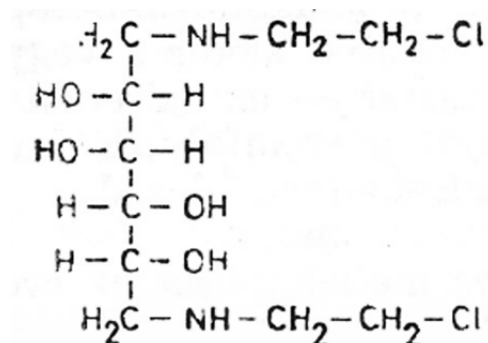
Az elsőnek előállított antipirin is már a jó tulajdonságokkal rendelkező lázcsillapító, de a ma is használatos, sőt mindmáig az egyik legjobb lázcsillapító hatású gyógyszer - a piramidon szerkezetéhez úgy jutottak el, hogy a morfin felépítésének analógiája alapján, az antipirin szerkezetébe bevitték egy metilezett terciér aminocsoportot. Az előre feltételezett kedvező hatás valóban bekövetkezett. Tovább alakítva a gyógyszermolekula szerkezetét: az aminocsoport egyik metilgyökét  $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ -val helyettesítették. Így a fájdalomcsillapító hatás nagymértékben fokozódott (algocalmin), és nőtt a vegyület vízoldékonysága is.

A szulfonamidok sikeres alkalmazása terelte a figyelmet a szulfonsavak amidjára, mint hatócsoportha. Először csak mint a szulfonamidok mellékhatására figyeltek fel azokra a tünetekre, amelyek aztán később lehetővé tették néhány olyan vércukorcsökkentő, vizelethajtó és gyomorfekélyt gyógyító szulfonamid-csoportot is tartalmazó gyógyszer előállítását, mint amilyen az acetazolamid és a tolbutamid.



a) Acetazolamid b) Tolbutamid

Máskor a kémiai szerkezet mellett biológiai, biokémiai vagy fiziko-kémiai megfontolások játszanak szerepet egy új vegyület előállításánál. Így például megismerve azt, hogy a tumor sejtek cukorfogyasztása nagyobb, mint a normális sejteké, előállítottak olyan citosztatikumot, amelyekben a már bevált alkilezőszereket cukoralkohol molekulájához kötötték. Így állították elő a daganatterápiában meghonosodott mannomusztint, ami nem más, mint a mustárnitrogén és a mannit kombinációja:



1,6-bis-(béta-kloretil)-amino-1,6-dezoxi-D-mannit: a mannomusztin

E gyógyszerben a cukoralkohol szerepe tulajdonképpen csak az, hogy a hatócsoportot a kívánt helyre szállítsa (carrier vagy vivőcsoport).

A hatóanyagok kapcsolása vivőcsoportokhoz, vagy a gyógyszereknek az úgynevezett transzport alakban való előállítása vezetett a pro-gyógyszerek megjelenéséhez. Ez az új típusú gyógyszerforma olyan vegyület, amely aktív hatóanyaggá csak a szervezetben metabolizálódik. Ezért a pro-gyógyszer kémiai felépítése eltér az aktív anyag szerkezetétől. Ez utóbbivá csak az emberi szervezet kívánt helyén alakul át. Alkalmazásuk előnye, hogy így az aktív komponens a kívánt helyen koncentráltabban fejtheti ki hatását, tehát hatékonysága fokozott. Ugyanakkor a pro-gyógyszerforma az anyavegyület esetleges kellemetlen mellékhatásait a minimálisra korlátozhatja, például elfedheti az alapvegyület keserű ízét.

Elméletileg minden gyógyszernek lehet pro-formája, gyakorlatilag ez csak a vegyészek találékonyságán múlik. Megfelelő vivőcsoport alkalmazásával, az abszorpció és oldékonysági viszonyok biztosításával, majdnem minden vegyület pro-formába hozható.

Ennek az új gyógyszerformának az előnyeit szemléltessük az ismert kolinerg-vegyület, az adrenalin pro-formájának előállításával:

Az adrenalin (epinefrin) elsősorban a glaukóma (szürke hályog) kezelésére használják. Zsíroldékonysága gyenge, így oldatát közvetlenül a szembe kell csepegtetni. Mivel a belső szemfolyadék is lipoid karakterű, a gyógyszer itt sem abszorbeálódik könnyen. A fel nem szívódott vegyület a könnycsatornán áthaladva bejuthat a gyomor-bél rendszerbe, ahol kellemetlen mellékhatásokat idézhet elő (például növelheti a vérnyomást, ami a keringési rendellenességekben szenvedőknek nagyon ártalmas lehet).

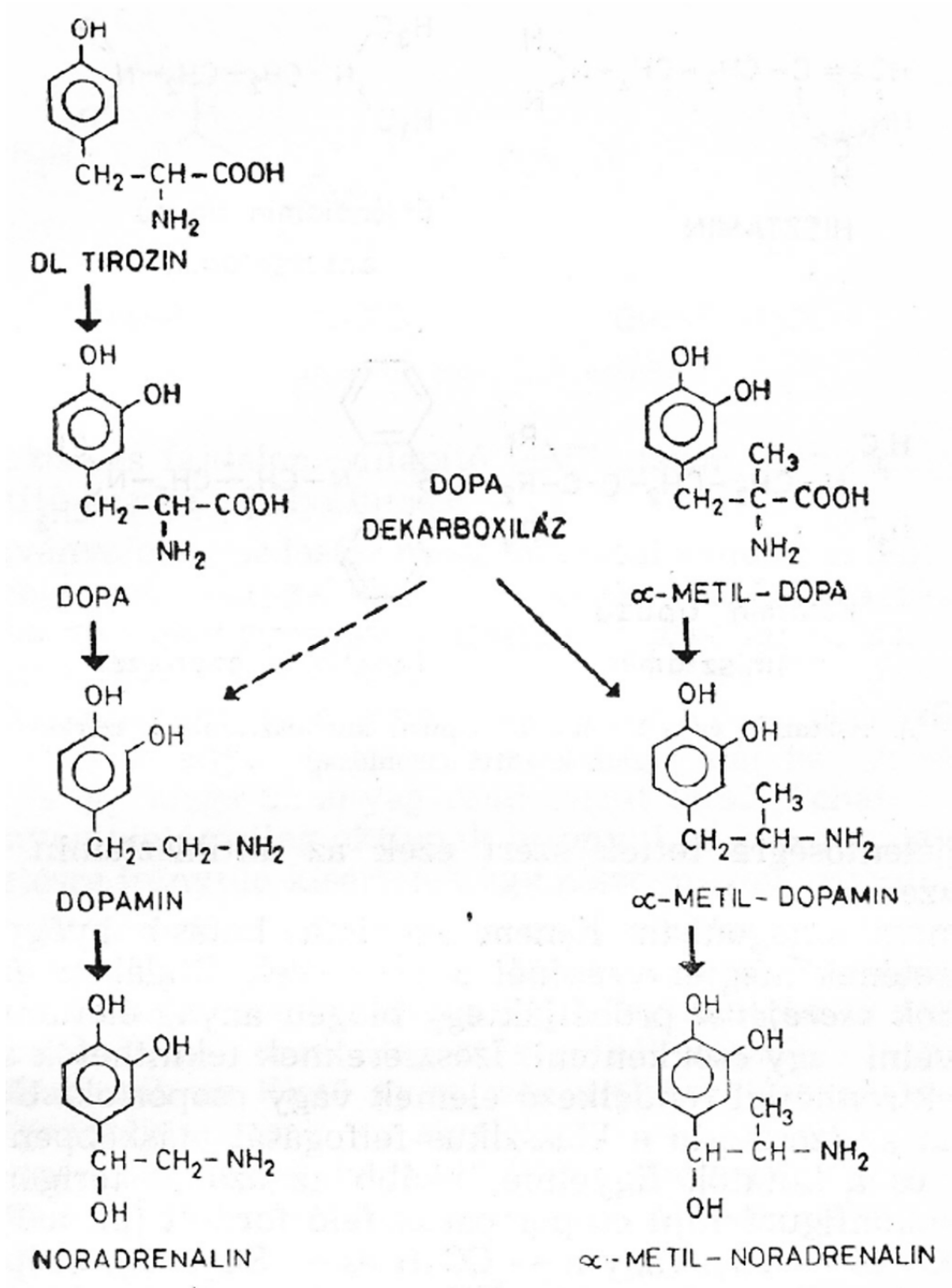
Ha az adrenalin két aromás hidroxilcsoportját pivalinsavval (trimetil-ecetsav) észteressítik, akkor a vegyület zsíroldékonyvá válik. Ez a dipivalát-észter - az adrenalin pro-gyógyszerformája - könnyen bejut a szemfolyadékba, és ott a jelenlevő észterázok hatására adrenalinná alakul. A glaukóma kezelésében ez a pro-forma tízszer hatékonyabbnak bizonyult, mint az adrenalin, ugyanakkor mellékhatása az eredetinek csak tizedrésze.

A kloramfenikol primer alkoholos hidroxiljének észterezésével (sztearinsavat vagy palmitinsavat szoktak használni erre a célra) az antibiotikum keserű ízét el lehet fedni. E fontos gyógyszer így a gyermekgyógyászatban használatos szirup formájában is alkalmazható.

A szervezetben lejátszódó folyamatok molekuláris szinten történő megismerése tette és teszi lehetővé az antimetabolitként ható gyógyszerek előállítását. A szervezetben lejátszódó folyamatok beindítója általában az, hogy valamilyen biogén anyag kötődik a reá érzékeny receptorokhoz. Ha viszont, a kompetitív antagonizmus mechanizmusának megfelelően, ezeket a receptorokat lekötjük, akkor a szervezetben lejátszódó, de nem kívánt folyamatok végbemenetelét meggátolhatjuk. A receptorok lekötésére az antimetabolitok - a biogén anyaghoz hasonló szerkezetű anyagok - alkalmasak. Ezekben az esetekben tehát az antimetabolitok mint gyógyszerek viselkednek.

Számos citosztatikum - amint láttuk - mint a folsav vagy a nukleinsavak antagonistája fejti ki hatását.

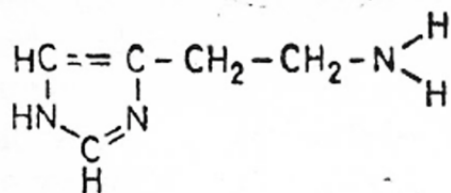
A vérnyomáscsökkentőként alkalmazott alfa-metil-dopa, a (3,4-ioxifenil)-alanin, a DOPA dekarboxileződését gátolja kompetitíven, és így az adrenalin és a noradrenalin biosztézisét zavarja meg.



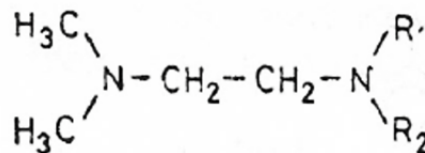
Az antimetabolitként alkalmazott alfa-metil-dopa hatása a noradrenalin szintézisére

A legtöbb antihisztamin hatással rendelkező gyógyszer (az etilén-diamin, kolamin vagy fenotiazin típusú antihisztaminok) úgy fejt ki hatását, hogy a hisztamin szerkezetéhez közel álló felépítésű gyógyszer kompetitív módon gátolja a hisztamin molekula kötődését a specifikus receptorokhoz.

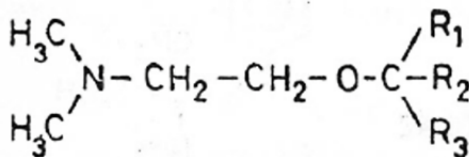
Miután egyértelműen beigazolódott, hogy a nagyon kellemetlen allergiás tüneteket és anafilaxiás reakciókat a szervezetben felszabaduló szöveti hisztamin okozza, az allergiás állapotok (csalánkiütés, szénanátha stb.) és az asztma kezelésében nagy jelentőségre tettek szert ezek az antihisztamin hatású gyógyszerek.



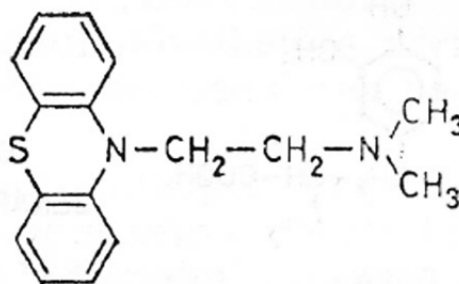
HISZTAMIN



Etiléndiamin típusú  
antihisztamin



Kolamin típusú  
antihisztamin



Fenotiazin szerkezet

A hisztamin és a különböző típusú antihisztaminok szerkezete közötti hasonlóság

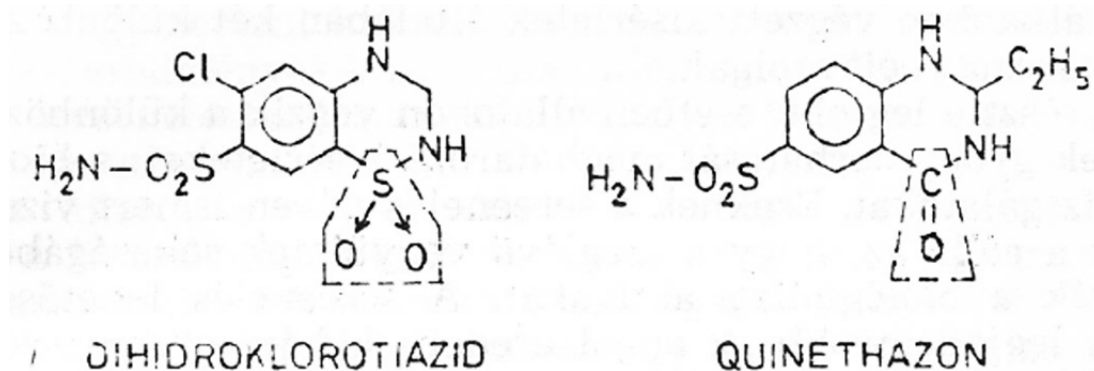
A nem antagonistá, hanem agonista hatású gyógyszerek szerkezetének megtervezésénél a vegyészek általában izoszter csoportok cseréjével próbálják egy biogén anyag élettani hatását növelni vagy csökkenteni. Izosztereknek tekinthetők az azonos elektronegativitással rendelkező elemek vagy csoportok. Újabban azonban az izoszterizmus e klasszikus felfogását másképpen értelmezik, és a kutatók figyelme inkább az azonos térigényű és elektronkonfigurációjú csoportpárok felé fordult (pl. a F és H; a -CO- és -SO<sub>2</sub>; vagy a -CO<sub>2</sub>H és -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). Szép példa erre a diuretikus



benzokinozalinon-származékok levezetése, ahol a benzotiazidok  $-SO_2-$  csoportját  $-CO-$  helyettesíti.

Számos gyógyszerként bevált vegyületet először más területen alkalmaztak, és csak a véletlen vagy a módszeres screenelés eredményeként kerültek a gyógyszerkutatók érdeklődésének előterébe.

Azt már láttuk, hogy a kemoterápia első sikeres gyógyszerei a festékiparból származtak (prontozil). A székletlágyítóként bevált nátrium-dioktil-szulfoszukcinátot kezdetben a kozmetikai ipar alkalmazta, mint emulgálószer; a biológiai alkilezőszerként ismert trietilén-melenint (TEM) először a műselyemiparban alkalmaztak, mint hálósító szer; és a nagyon elterjedt gyulladás- és fájdalomcsillapító fenilbutazon, mint ipari oldásközvetítő kezdte a pályafutását.



Izoszter csoportok cseréje

Nyilvánvalóan gazdasági megfontolásai vannak annak a ténynek, hogy más iparágakban rendelkezésre álló anyagokat vagy melléktermékeket gyógyszerhatástani vizsgálatnak is alávetnek. A véletlen screenelés esetlegességét, illetve az ebből fakadó hátrányokat ilyenkor az kompenzálja, hogy a biológiai szűrővizsgálatra kerülő anyag nagyipari előállítása már ismert és kidolgozott, s így maga az anyag rendszerint olcsó. Tehát, ha az illető anyag biológiailag aktívnek bizonyul, akkor a gyógyszerkifejlesztésre irányuló kísérletek egy része megtakarítható.

Egyáltalán nem ritka az az eset, amikor egy már bevált gyógyszer pályafutása során az eredetitől eltérő terápiás területen is beválik, sőt sikert arat. A legtöbb ma forgalomban levő trankvilláns eredetileg más célból készült, és nyugtató hatásukat csak az illető gyógyszer mellékhatásaként észlelték. Vagy gondoljunk csak az aszpirin reneszánszára. Ez a

tulajdonképpen lázcsillapítóként előállított gyógyszerünk ma sikerrel alkalmazható a terápiai legkülönbözőbb területén.

### **A vegyületek gyógyszerhatástani vizsgálata**

Egy potenciális gyógyszerként felfogott biológiailag aktív vegyület gyógyszerhatását nem lehet azonnal és közvetlenül emberen kipróbálni.

*Claude Bernard* (1813-1878) óta - őt tekinthetjük a kísérletes gyógyszerteran, a farmakológiai kutatások megteremtőjének - valamely vegyület emberen történő alkalmazását mindig alapos állatkísérletes analízis előzi meg.

Az állatokon végzett kísérletek általában két különböző, jól meghatározott célt szolgálnak:

Egyrészt - a legtöbb esetben állatokon végzik a különböző vegyületek gyógyszerhatását meghatározó kísérleteket: a biológiai szűrővizsgálatokat. Ezeknek a screenelés néven ismert vizsgálatoknak a célja az, hogy a meglévő vegyületek sokaságából kiválasszák - a biológiailag aktívakat. A screenelés lehetőségeire talán a legjellemzőbb az angol eredetű kifejezés nem szó szerinti, de szellemes és találó magyar fordítása: módszeres tapogatózás; és a kutatók ma még - a gyógyszeres terápia számos területén - erre a véletlenre, a screenelés esélyeire vannak utalva...

Másrészt ugyancsak állatkísérleteket igényelnek azok a vizsgálatok is, amelyeknek célja a screenelés eredményeként kiválasztott biológiailag aktív vegyület toxicitásának, mellékhatásainak (karcinogén, teratogén, mutagén stb. hatások), valamint adagolásának a meghatározása.

A biológiai szűrővizsgálatra alkalmas módszerek kiválasztása a kísérletes farmakológiának, de egyben az egész gyógyszerkutatásnak is, talán a legproblematisabb része, mert egy ideális screenelést biztosító eljárástól a következőket várjuk el:

- legyen szelektív, azaz valóban csak a legalkalmasabbakat szűrje ki a vizsgálatra kerülő vegyületek sokaságából;
- tegye lehetővé a gyógyszerhatás mennyiségi összehasonlítását;
- és végül, de nem utolsó sorban, eredményei legyenek érvényesek az emberi terápiában is, azaz az állatkísérletekben hatékonyak bizonyult vegyületek legyenek lehetőleg ugyanolyan aktívak az emberen is.

Mondanunk sem kell, hogy ilyen ideális módszer nincs. Ezt egészében csak megközelíteni lehet, de elérni nem. Mégis, a különböző állatfajokon végzett párhuzamos gyógyszerteran

analízisek jelentősége a kutatás szempontjából felbecsülhetetlen, ezek nélkül a gyógyszerkutatás még a távoli jövőben is elképzelhetetlen.

Ami a screenelési módszerek szelektivitását illeti, a rendelkezésre álló lehetőségek közül célszerű mindig azt kiválasztani, amelyik egyszerű és gyorsan végrehajtható kísérletek segítségével teszi lehetővé a vegyületek nagyfokú szűrését. A túl sok pozitív, vagy a nagyon sok negatív eredményt adó módszerek egyaránt hátrányosak, mert nem szolgálnak a kívánt információkkal, és így csak további idő- és költségnövekedést okoznak.

A gyógyszeres kutatásokban alkalmazott módszerek fejlődésének eredményeként ma már számos területen rendelkezünk olyan screenelési módszerekkel, amelyek lehetővé teszik a kvantitatív összehasonlításokat.

Az állatokon végzett kísérletek nagy problémája az is, hogy a farmakológiai hatással szemben még az ugyanazon fajhoz tartozó kísérleti egyedek érzékenysége is különböző. Ezt az úgynevezett individuális szórást úgy lehet csökkenteni, hogy a kísérleteket szigorúan azonos körülmények között végzik nagyszámú, azonos korú, súlyú és egy tenyészetből származó állatokon. Eredményként mindig a nagy többség átlageredményét veszik számításba. Megállapítható ugyanis, hogy egy nagyobb populáción belül, egy bizonyos dózistra a többség mindig jól meghatározott erősségű válaszreakciót ad. Ez az átlageredmény. Aránylag kicsi azoknak a kísérleti alanyoknak a száma, melyek intenzívebben vagy kevésbé reagálnak. Ezt tekinthetjük a szórásnak.

A vegyületek hatáserősségét az elérni kívánt terápiás hatás erősségének alapján felvett dózis-hatásgörbék, illetve az ezekből megállapított ED 50 érték segítségével határozzák meg. A dózis-hatásgörbék meghatározása a vegyület különböző adagjaira jelentkező kedvező hatás mérésével történik. Az ED (dosis efficax, azaz effektív dózis vagy hatékony adag) az az adag vagy dózis, amelyik a kívánt hatást kiváltja. Állatkísérletekben statisztikai módszerekkel és 50%-ban hatékony adagot szokás meghatározni, vagyis azt a dózist, amelyik átlagosan az állatok felén hatékonynak bizonyul (ED 50). Hasonló módon meghatározható az ED 85, ED 95 vagy az ED 100 is, de a gyógyszeres kutatásokban általában az ED 50 és az ED 100 értékeit adják meg és hasonlítják össze.

Egy hatékonynak bizonyult vegyületnek mindig meg kell állapítani a toxicitását is. Ezt az úgynevezett letális dózist (LD) ugyanolyan standard körülmények között és meghatározott adagolási módra állapítják meg, mint az ED-t. A kísérleti állatok felén halált okozó adag az LD

50. A vegyületek LD/ED hányadosa, az ún. terápiás index vagy hatásszélesség, amely felvilágosítást ad az illető anyag biztonságos alkalmazhatóságáról.

Minél nagyobb a hatásszélesség értéke, annál biztonságosabb a vegyület terápiás alkalmazhatósága.

Az antibiotikumok, vírusellenes szerek és jószerével a citosztatikumok nagy részének rutin screenélését általában nem állatokon végzik, mert ebben az esetben majdnem mindig hasznos indikációkkal szolgálnak a különböző baktériumkultúrákon és szövettényeszeten végzett kísérletek. Csak nagyon ritkán fordul elő, hogy az in vitro aktív anyag állatkísérletek alkalmával vagy emberen hatástalannak bizonyuljon. Az érdeklődésre számot tartó anyagok LD-jét és a mellékhatásokat természetesen itt is állatkísérletekkel határozzák meg.

A gyógyszerkutatás többi területén viszont már a kezdeti kísérleteket is állatokon kell elvégezni.

A kísérleti állatok a legkülönbézetőbb állatfajok közül kerülhetnek ki. A hidegvérűek közül a leggyakoribb kísérleti állat a béka. Az emlősök közül a legelterjedtebb a fehér egér mivel könnyen tenyészthető és olcsó. A fehér patkány, lévén nagyobb az egernél, már műtéti beavatkozásokat igénylő kísérletekre is alkalmas. Éppen ezért a kísérletes adatok legtöbbje erre a fajra vonatkozik, de gyakran használnak tengerimalacot, macskát, nyulat és kutyát is. Az emberen várható hatékonyság megítélése szempontjából a legmegbízhatóbb adatok majmokon nyerhetők, de sajnos ez az eljárás messze a legköltségesebb.

A különböző vegyületek biológiai szűrésénél a vizsgálatokat lehetőleg több adagolási formában kell elvégezni. Ugyanis a változó felszívódási körülmények miatt lehetséges, hogy egy szájon keresztül adagolt vegyület hatástalan marad, pedig intravénásan hatékony. Ezért minden alkalmazhatósággal kecsegtető vegyület vizsgálatának ki kell terjednie az összes adagolási módra, mert csak így kaphatunk általánosan érvényes adatokat a gyógyszer felszívódására vonatkozóan. Ha például egy gyógyszert orálisan, azaz szájon keresztül kívánnak adni az embernek, de az állatkísérletek csak parenterálisan, azaz injekció útján történtek, súlyos tévedések fordulhatnak elő. Ha ugyanis a vegyület nem szívódik fel a bélcsatornából bármilyen hatékonyan is bizonyult injekció formájában az állatkísérletek során, szájon keresztül adagolva teljesen hatástalan maradhat.

Különbözik minden gyógyszerhatástani állatkísérletre vonatkozó az az általános szabály, hogy a segítségükkel kapott adatok nem transzponálhatók minden további nélkül az emberre.

Erre a nagyon fontos tényezőre még többször visszatérünk. A farmakológusok a legkülönbözőbb screenelési módszereket dolgozták ki. Néhány területen nagyon jó, kvantitatív összehasonlítást is biztosító módszer áll a kutatók rendelkezésére. Aránylag a legtöbb és legváltozatosabb módszer a fájdalomcsillapító hatás mérésére ismeretes. Ezek lényege az, hogy először a kezeletlen állatokon megméri a különböző fájdalominger hatására jelentkező elhárító reflex megjelenésének az átlagos idejét, majd beadják a fájdalomcsillapítót, és a maximális hatás idején újra méréseket végeznek. A fájdalomcsillapító hatás mennyiségi kifejezője az az idő, amennyivel később jelentkezik az elhárító reflex. Minél nagyobb ez az idő, annál hatékonyabb az illető fájdalomcsillapító.

A kísérletekben alkalmazott fájdalominger lehetnek hő, elektromos, mechanikus vagy kémiai eredetűek. Leggyakrabban a hőingerléses módszert alkalmazzák, például egereken az úgynevezett kontakthő-módszert. E módszernél a kísérleti egér egy 54,5°C° vagy újabban egy 49,5°C°-os melegített lemezre kerül (hot plate - forró lemez módszer), ahol a fájdalmat talpának rázásával vagy heves nyalásával jelzi. Más esetben a fogban elhelyezett elektródák segítségével a fogbelet ingerlik. Főleg érzéstelenítők vizsgálatára alkalmas az ún. farok-elrántási reflex lappangási idejének mérése. Ebben az esetben a fájdalmat hőbesugárzással a patkány farkán idézik elő, és mérik az elrántásig eltelt időt, az érzéstelenítő alkalmazása előtt és után.

E módszerek egyaránt alkalmasak a vegyületek biológiai szűrővizsgálatára és a különböző vegyületek hatékonyságának összehasonlítására. Hátrányuk, hogy nem közvetlenül az ember patológiás fájdalmát mérik, hanem az állatok kísérletesen előidézett fájdalmát. A kettő között igen-igen jelentős a különbség!

Az ember nagy patológiás fájdalmai (pl. a műtéti beavatkozások fájdalmai vagy az olyan krónikus fájdalmak, mint amilyeneket a reuma vagy a rák okoz) mindig egy nagyon fontos pszichikai faktorhoz kapcsolódnak. Erre az állatkísérletek egyáltalán nem nyújtanak semmi támpontot. Ezenkívül, majdnem minden fájdalomcsillapító vegyület olyan jelentős mellékhatásokkal is rendelkezik, amelyek az állatkísérletekben nem jelentkeznek annyira pregnánsan, mint az emberen. Az „erős” fájdalomcsillapítók általában kábítószeresek is, tehát szedációt vagy eufóriát is okoznak. Befolyásolják a légzést, az emésztőrendszert és a keringést (lásd pl. a morfint vagy származékait). Ezekre a mellékhatásokra egy forró lemezen végrehajtott rutin screenelés jóformán semmivel sem utal. A „gyengék” nem kábítószeresek ugyan, de az intenzív patológiás fájdalmakkal szemben hatástalanak.

A szedatív hatás - akár mint mellékhatás, akár mint a szedatohipnotikumok főhatása - állatkísérletek segítségével szintén mérhető, s az állatok mozgékonyságának vizsgálatával kvantitatíve meghatározható. A kísérleti állatok mozgásintenzitásának mennyiségi megállapítására az úgynevezett motilitás-mérő készülékek szolgálnak.

Több, igen ötletes alapelv alapján működő ilyen készülék ismeretes. Például, ha egy fémhálóra egy olyan szitán átszítált száraz homokot helyeznek, amelyiknek a lyukacsai azonos méretűek a fémháló lyukacsáival, akkor ebből a homokból csak kevés fog átszóródni a fémhálón. Ha viszont ezen a homokon egy fehér egér vagy egy patkány mozogni kezd, akkor a kísérleti állat mozgásintenzitása arányos lesz a fémhálón átszóródott homok mennyiségével. Az átszóródott homok mennyiségének a mérésével így az állat mozgásintenzitását mennyiségileg kifejezhetjük.

Szokás egyszerűen csak valamilyen „mozgásmintát” mérni. Például egy megfelelően megépített ketrecben azt mérik, hogy egy bizonyos időegység alatt az állat hányszor halad át két szomszédos fémlemez között, vagy egy elektronikus számlálóval ellenőrzött képzeletbeli vonalon. Világos, hogy ilyenkor minél intenzívebb a kísérleti alany mozgása, annál többet számlál a megfigyelő vagy az elektronikus műszer.

Minden esetben a kezeletlen és a gyógyszeresen kezelt állatadatainak a különbsége lesz a vegyület hatékonyságának mennyiségi jellemzője.

Lényegesen nehezebb a gyógyszerhatás mennyiségi meghatározása vagy két vegyület összehasonlítása akkor, ha a befolyásolt biológiai folyamat nem ilyen egyértelmű, hanem bonyolult és több biokémiai reakció eredménye.

A nemi hormonokhoz hasonló félszintetikus vagy szintetikus termékek farmakológiai hatásvizsgálata még aránylag megoldható feladat, de a vérnyomást csökkentő gyógyszerek screenelés már majdnem lehetetlen.

A nemi hormonokhoz hasonló anyagok androgén, anabolikus, ösztrogén vagy progesztogén hatásának meghatározását néha igen szellemes módszerekkel sikerült megoldani. Például a hímek másodlagos nemi jellegét befolyásoló androgén hatást egész jól lehet követni herélt kakasokon. Ezeken ugyanis elmarad - mint másodlagos nemi jellegzetesség - a taréj növekedése. Ez viszont az androgén hatású anyagokkal ellensúlyozható. Így a különböző androgén hatású szteroidok hatékonysága ezzel a „kakastaréj” módszerrel összehasonlítható. Egymáshoz

viszonyított erősségüket az úgynevezett kakastaréj egységben adják meg, ami a gyógyszer hatására keletkezett taréj felületének mérésével határozható meg.

A szívet és az érrendszert befolyásoló anyagok hatásvizsgálata, a biológiai folyamatok rendkívüli bonyolultsága miatt, már sokkal nehezebb probléma. Állításunk igazolására vizsgáljuk meg a magas vérnyomás elleni szerek screenelési lehetőségeit.

A hipertónia nagyon sok patológiás elváltozásnak lehet a következménye. A magas vérnyomást okozhatja az erek falának megbetegedése (érszűkület), vesekárosodás, az agyi központok rendellenességei, hormonális, idegrendszeri vagy pszichés okok, esetleg toxikus ártalmak stb. Ezért egy vérnyomást csökkentő gyógyszer a hatását ezeken a „támadási pontokon” külön-külön, de együttesen is kifejtheti. Viszont a látszólag egy támadási ponton kifejtett hatás önmagában is többféleképpen érhető el. Értágító hatást például elérhetünk a központi idegrendszer, a szimpatikus pre- és postganglionáris rostok, a szimpatikus végkészülékek vagy a mediator anyag kémiai szerekkel történő befolyásolásával is.

Ezek után érthető, hogy az emberi hipertónia tökéletes analógiáját állatkísérletekben nem tudjuk létrehozni. Az állatokon kiváltott magas vérnyomáson vizsgált gyógyszerek hatékonysága így gyakran csak a klinikumban dől el.

Ugyanígy a nagyon elterjedt érelmeszesedés leglényegesebb momentumainak vizsgálatára sincs megfelelő állatkísérletes módszer. A koleszterinetetéssel, D vitaminadagolással vagy tartós adrenalin injekciózással állatokon előidézett patológiás elváltozások csak bizonyos mértékben szolgálnak modellként az arterioszklerózis-ellenes szerek vizsgálatában. Ennek a betegségnek a kialakulását és pontos patomechanizmusát még annyira sem ismerjük, mint a magas vérnyomásét. Tudjuk, hogy keletkezésében néhány faktor szerepet játszik (pl. genetikai tényezők, étrend, fokozott élettempó, hormonális zavarok, mozgáshiány), de ez nem elégséges ahhoz, hogy állatkísérletekben arterioszklerózist egyértelműen előidézhesünk.

Még számos olyan betegség van, amelyeknek eredetéről vagy okáról nagyon hiányos ismereteink vannak (pl. epilepszia, szkizofrénia stb.). Az ilyen betegségek gyógyszeres kezelése egyelőre csak az egyes tünetek kezelésére szorítkozik (pl. az epilepsziás roham megszüntetése). Az ilyen esetekben alkalmazható gyógyszereket is csak olyan állatkísérletekben vizsgálhatjuk, ahol a komplex betegségnek csak egy-egy tünetét sikerült reprodukálni. Ilyenkor, szerencsés esetben, az illető tünetre hatékony vegyület, több-kevesebb sikerrel, emberen is alkalmazható. Ezért, bár a módszerek gyengék, mégis alkalmazzak a screenelést ezeken a területeken is.

Vérnyomást csökkentő gyógyszerek biológiai szűrésére például lehetőséget nyújt az értágító hatás vizsgálata. Ezt izolált szervekben, az ereken időegység alatt átáramló folyadékmennyiség mérésével, követni lehet. Pl. izolált nyúlful ereinek fiziológias oldattal végzett perfúziója során mérik az átáramló folyadék cseppszámait. Vagy az epilepsziás rohamok elleni szerek hatékonyságára a vegyületek görcsoldó hatásából lehet következtetni.

A screenelési módszerek másik nagy hiányossága, hogy nem biztonságosan szelektívek. Mindig megvan a lehetőség arra, hogy esetleg hatékony vegyületek is átcsúsznak a biológiai szűrés szitáján. Például, ha egy vegyület nem mutat értágító hatást, a screenelés eredménye negatív. Holott a vegyület esetleg jó vérnyomáscsökkentő, hiszen, amint láttuk, a vérnyomás-növekedést nem pusztán érszűkület okozhatja.

A sok tévesen negatív eredmény kiküszöbölésére vezették be azt, hogy az új vegyületek hatáserősségét egy már gyógyszerként bevált anyag hatásával hasonlítják össze. Ez valóban sokszor többet mond annál, mint amikor a csak egy tünetre kifejtett mennyiségi állandóit határozzuk meg. Sajnos, ez a módszer éppen ott nem alkalmazható, ahol leginkább szükség lenne: az olyan betegségeknel, ahol a gyógyszeres kezelésnek a legnagyobb az adóssága. Ezeknél ugyanis még megfelelő összehasonlítási alap sincs. Ez az oka annak, hogy az endogén pszichózisok ma használatos gyógyszerei nem screenelés útján kerültek a gyógyászatba. Ezek legtöbbször először egész más célból alkalmazták, és a központi idegrendszerre kifejtett hatásukat csak mint mellékhatást észlelték. A ma neuroleptikumként használatos fenotiazinszármazékokat például először a húgyúti fertőzések kezelésére, majd féreghajtásra alkalmazták.

Nagyon sokszor megnehezíti a screenelés eredményének értékelését az a jelenség is, hogy számos gyógyszertípus csak a tartós alkalmazás után mutat hatékonyságot (pl. vitaminok, hormonok), mások hatékonysága ellenben idővel csökken (pl. altatók, morfinszármazékok stb.).

Mindent összevetve megállapíthatjuk, hogy a klinikai alkalmazást megelőző állatkísérletek eredményeit - legyenek ezek akár pozitívak, akár negatívak - mindig csak fenntartással kezelhetjük. Bár nagyon hasznos információkkal szolgálhatnak, végső következtetések levonására nem alkalmasak.

A hagyományos gyógyszerkutatás nagy ellentmondása ez. Ugyanis a biológiai szűrővizsgálatok éppen azt a célt kellene hogy szolgálják, hogy segítségükkel a nagyszámú ismeretlen hatású vegyületek sokaságából gyorsan és egyszerűen kiválaszthassuk a leghatékonyabbakat. Ezzel szemben ez a cél csak nagyon sokfajta állaton végzett, több irányú és



nagy számú kísérletsor elvégzésével érhető el. S teljes biztonsággal a végső szót még ezek után sem mondhatjuk ki. Ez pedig a klasszikus, empiriára alapozott kutatás beszűkülésére utal, és újra felveti a biokémiai folyamatok molekuláris szinten való megismerésének és a receptor elmélet gyakorlatban történő alkalmazásának a szükségességét.

A gyógyszerkutatás jelenlegi szintjén azonban az állatkísérletekről semmiképpen sem mondhatunk le. A screenelésre kerülő anyagok száma racionális hipotézisek segítségével, valamint az anyagok fiziko-kémiai tulajdonságának vizsgálatával csökkenthető ugyan, de a toxicitási vizsgálatok, és a várható mellékhatások előrejelzése, széles körű állatkísérleteket igényelnek. Minden nehézségük ellenére, az ilyen állatkísérletekre még nagyon sokáig szükség lesz!

### **A klinikai hatékonyság**

Minden új vegyület valódi értéke végül is csak a klinikai farmakológiai vizsgálatok során derül ki. Bár, amint láttuk, az előzetes állatkísérletek igen hasznos információkkal szolgálhatnak, az emberen végzett vizsgálatok eredményei nagyon sok esetben jelentősen eltérhetnek az állatkísérletekben észleltektől.

A klinikai kísérletek célja többszörös: mindig meg kell állapítani az új gyógyszer emberen való hatékonyságát és ellenőrizni kell a biztonságosságát (akut és krónikus toxicitás); meg kell határozni az adagolási módot és mennyiséget; a gyógyszer metabolizmusát, valamint a várható és nem várt mellékhatásokat.

A klinikai vizsgálatokat először mindig csak néhány önként jelentkező egészséges emberen kezdik el, és csak óvatosan, fokozatosan terjesztik ki nagyobb számú és beteg emberre. Pozitív tapasztalatok alapján csak ezután kezdődhet meg a széles körű klinikai alkalmazás.

A vizsgálatok ideje és komplexitása attól is függ, hogy az alkalmazott új vegyület mennyire különbözik egy már bevált gyógyszertől. Ha köztük a szerkezeti vagy összetételi eltérés aránylag kicsi, úgy az elvégzendő kísérletek is lehetnek egyszerűbbek. Ha viszont a vizsgálatok merőben új területeken folynak, vagy a reménylett új gyógyszer szerkezete nagyon eltér az addig alkalmazott szerek felépítésétől, akkor nagyon alapos vizsgálatokat kell lefolytatni.

Az emberen való hatékonyság megállapítását célzó klinikai vizsgálatok egzakt értelmezése nem is olyan egyszerű feladat. Emberekről lévén szó, az orvosnak nem mindig könnyű a megfigyeléseket és a kiértékelést teljes objektivitással elvégezni.

A betegségek egy része olyan természetű, hogy sok esetben a pusztá ágynyugalom, a kórházi környezet, valamint a pszichés hatások, minden gyógyszeres kezelés nélkül, már önmagukban javulást okozhatnak. Nagyon sok betegség periodikus jellegű, azaz „jó” és „rossz” szakaszok váltják egymást. Ezért nem mindig egyszerű eldönteni, hogy a javulást valóban az alkalmazott gyógyszer okozta, vagy más tényezők is szerepet játszottak ebben.

Tehát a gyógyszerek hatékonyságának megállapításához mindenekelőtt megfelelő ellenőrző vizsgálatokra van szükség. Ennek érdekében a vizsgálandó betegállományt általában két csoportra szokás osztani: „kontroll” és „kezelt” csoportokra.

(„Betegállomány”: amikor ezt a szakirodalomban meghonosodott kifejezést leírjuk vagy használjuk, akkor mindig tegyük hozzá, hogy legalábbis gondoljuk hozzá azt, hogy az orvos-beteg bonyolult viszonyában a kísérletek során sem szabad csak a betegséget kezelni. Mindig az embert, a beteget kell szem előtt tartani. Ha igaz, hogy minden ember egy-egy külön univerzum, akkor ez a megállapítás hatványozottabban érvényes a beteg emberre. A beteget pedig, még a legfontosabb tudományos kutatásban sem lehet, nem is szabad kísérleti alannak tekinteni. Bármilyen fontos - akár az egész emberiséget érintő - tudományos kísérlet során is az orvos elsődleges feladata mindig a gyógyítás kell hogy maradjon!)

A csoportok kiválasztása igen fontos tényező.

Az adott lehetőségek határain belül biztosítani kell azt, hogy mindkét csoportban azonosak legyenek a feltételek, tehát a vizsgált egyének száma, neme, kora, betegségük állapota stb., amennyire csak lehet, megegyezzen. Természetesen ez a gyakorlatban így kivihetetlen, de nagyszámú csoportokon végezve a vizsgálatokat, az eltérések csökkenthetők.

A helyes kiértékelés egyik fontos feltétele, hogy a betegek beosztását kizárólag csak a vakszerencsére szabad bízni. A legjobb megoldás az, ha a kísérleteket vezető orvos csak azt dönti el hogy kik kerüljenek a terápiás vizsgálatokra, de azt, hogy ki jut a kontroll- és ki a kezelt-csoportba, a véletlenre bízza. Hangsúlyozzuk: a véletlenre! Ezt nem szabad a tetszőleges kiválasztás módszerével helyettesíteni. Hogy a tetszőleges kiválasztás mennyi tudat alatti szubjektívizmust rejthet magában, azt megérthetjük a következőkből.

Mikor az állatkísérletek során a kísérletező valamilyen kísérlet számára a ketrecből patkányokat vesz ki; önkéntelenül a szelídebb, nem agresszív állatokat választja ki. Azokat, melyek könnyebben hagyják magukat kiemelni. Ez viszont már önmagában egy szelekció, és az

így kiválasztott populáció tulajdonsága eltérő lesz az átlagtól. Ilyenkor már maga, a kiválasztás kiindulópontja lehet téves következtetéseknek.

Az emberen végrehajtott farmakológiai kísérletek során a helyzet még bonyolultabb. A klinikumban az orvos személyes kapcsolatban van a beteggel: ismeri őket, állandó párbeszédet folytat velük. Vannak ellenszenves betegek, és vannak, akikkel rokonszenvez. Egy további szubjektív tényező az, hogy az orvos rendszerint „szurkol” a gyógyszernek, szeretné, ha a kísérletek kedvező eredménnyel járnának. A hibás kiválasztás veszélye a klinikumban tehát még nagyobb, mint az állatkísérletekben. Ezért kell a csoportbeosztást a vakszerencsére bízni, mert csak ez biztosítja a végső következtetések objektivitását.

A gyógyszer hatékonyságát megállapító megfigyeléseket ajánlatos olyan periódusban végezni, amikor az ágynyugalom, kórházi környezet stb. befolyása már érvényesült, tehát a betegek állapota stabilizálódott. A kiértékelések teljes objektivitását szolgálja az a jól bevált gyakorlat is, miszerint a kísérletek alatt a „kezelt csoport” kapja a vizsgálat tárgyát képező új gyógyszert, a „kontroll csoport” pedig a placebót.

Placebónak nevezik az olyan készítményt, amely külalakra (kiszereelési forma, szín, csomagolás stb.) tökéletesen megegyezik a vizsgált új gyógyszerrel, de semmiféle hatóanyagot nem tartalmaz. Ezzel a „látszatgyógyszerrel” a gyógyszerek pszichés eredetű hatását lehet leválasztani a készítmény valódi, objektív hatásától.

Gyógyszereket szedő betegek pszichés faktora nagyon jelentős a gyógyulás szempontjából. A gyógyszerbe vetett hit elősegítheti a gyógyulást. Ennek a pszichés faktornak tulajdonítható az, hogy placebo készítményekkel igen erős gyógyszeres hatásokat lehet kiváltani. Alkalmas egyéneken (az úgynevezett placebo-reaktorokon), ez az egyébként teljesen hatóanyagmentes szer, fájdalmat csillapíthat vagy lázat csökkenthet. Ezért a placebót gyakran használják az altató- vagy nyugtatószereket huzamosabb ideig szedő betegeknél jelentkező gyógyszermegszokás (habituáció) leküzdésére is. Ezeknek a sokszor főlegesen szedett divatgyógyszereknek a hatása legtöbbször igen jól pótolható az ártalmatlan placebo-készítményekkel. A placebo elnevezés éppen erre a tulajdonságra utal, ugyanis a latin elnevezés azt jelenti: tetszeni fogok.

Természetesen, mind a kezelt, mind a kontroll-csoport tagjai úgy tudják, hogy valódi gyógyszert kapnak. Csak az így nyert adatok bizonyítják be az új vegyület objektív hatását.

Újabban szokás a gyógyszerhatástani kísérleteket három csoporton végezni: a kezelt és a „placebócsoport” mellett egy kezeletlen kontrollcsoportot is vizsgálnak. Ilyenkor a

„placebócsoporton” a gyógyszeres kezelés pszichés hatását, a kezeletlen kontrollcsoporton pedig a környezet és az ágynyugalom befolyását lehet lemérni. A klinikai farmakológiai vizsgálatokban ezt az eljárást vakpróbának nevezik.

Hogy a kísérletezők szubjektivitását teljesen kizárják, gyakran a vizsgálatokat végző ápolószemélyzet (kettős vakpróba), sőt néha még maga a kezelőorvos sem tudja, hogy melyik a placebo és melyik a valódi gyógyszer (hármass vakpróba). Ezt csak az eredmények kiértékelése után hozzák nyilvánosságra.

Ezeket a teljes objektivitást biztosító ideális kísérleti körülményeket sajnos nem mindig lehet biztosítani. A legtöbb esetben a betegségek természete olyan, hogy a betegek egy csoportját nem lehet gyógyszeres kezelés nélkül hagyni. Ne felejtjük el, hogy a gyógyítás mellőzését semmilyen kutatás sem igazolhatja. Ilyenkor a vizsgált új vegyületet egy már bevált régi szer hatásával hasonlítják össze úgy, hogy a kezeletlen csoport kapja a régit, a kezelt pedig az új gyógyszert. A placebo-kontrollt a régi gyógyszer új köntösbe öltöztetésével lehet elérni, azaz a régi gyógyszer formáját úgy alakítják át, hogy teljesen hasonló legyen az újéval.

A klinikai vizsgálatok másik fontos feladata az új vegyületek adagolási módjának és toxicitásának a meghatározása. Ez tulajdonképpen az előzetes állatkísérletekből nyert adatok ellenőrzése.

A tapasztalat ugyanis azt mutatja, hogy a filogenetikailag fejlettebb ember metabolizmusa lényegesen lassúbb, mint az állatoké, ezért a gyógyszerek már sokkal kisebb dózisban is hatékonyak az emberen. Ez jó biztonságot nyújt a vegyületek toxicitása szempontjából is.

A hatékonyságot valóban nehéz előrelátni az állatkísérletek alapján, de az csak nagyon ritkán fordul elő, hogy az állatkísérletekben ártalmatlannak bizonyult vegyületek kiugróan mérgezőek legyenek az emberen. Azért az akut és krónikus toxicitás meghatározásánál a biztonság kedvéért szokás az új vegyületet egy hozzá hasonló szerkezetű és hatású ismert vegyülettel állatkísérletek alapján is összehasonlítani. Az így nyert relatív toxicitási adatok általában még jobban vonatkoztathatók az emberre.

A contergan-tragédia óta minden valóban új gyógyszer emberi terápiában történő alkalmazását megelőzik a karcinogén, teratogén és mutagén vizsgálatok. A rákkeltő, magzatkárosító és a genetikai változást okozó hatások vizsgálatának célja éppen az, hogy a contergan-esethez hasonló gyógyszer okozta tragédiákat megelőzzék. Könnyen belátható, hogy az ilyen vizsgálatok csak állatokon végezhetőek el, márpedig ezek az ember számára nem

jelentenek teljes biztonságot. Alacsonyabb rendű állatokon a contergan maga sem mutatott teratogén hatást. Különböző is az új gyógyszerek számos várható mellékhatása; az állatkísérletekből levont következtetések alapján fenyegetett szervek viselkedése (pl. máj, vese stb.); a gyógyszer metabolizmusa, a krónikus toxicitási adatok, valamint az esetleges allergiás tünetek, általában csak hosszabb klinikai megfigyelés után értékelhetők ki. A lassúbb emberi metabolizmus miatt néha az emberen olyan mellékhatások is jelentkeznek, amilyenekre az állatkísérletek alapján nem lehet számítani. Ezért a forgalomba kerülő gyógyszerekről, még a leghosszabb klinikai vizsgálatok után is, a farmakológusok visszajelzéseket várnak a gyógyszert alkalmazó orvosoktól (spontán monitorozás).

Sok esetben az új gyógyszert először csak egy jól meghatározott és ellenőrzött populáción belül alkalmazzák. Ilyenkor mélyrehatóan és alaposan tanulmányozzák a mellékhatásokat (intenzív monitorozás), és csak ezután engedélyezik a gyógyszer széles körű alkalmazását.

Egy gyógyszer megfelelő alkalmazási módja függ az adagolásától, a felszívódási viszonyoktól, a szervezeten belüli elosztástól és a gyógyszer metabolizmusától. Ezek megismerése szintén hosszabb tapasztalati periódust igényel.

Egy gyógyszer adagolásának kidolgozásakor feltétlenül figyelembe kell venni azt a tényt, hogy a kémiai legtisztább formában előállított hatóanyag sem tekinthető gyógyszernek.

A korábbi évektől eltérően ma már az a szemlélet uralkodik, hogy a betegnek nem hatóanyagot, hanem gyógyszert kell adagolni. Nemrég jöttek rá ugyanis arra, hogy ez a két fogalom nem mindig fedi egymást.

A gyógyszer alapanyagát képező hatóanyag kiszerelése, azaz alkalmazási formába való hozása (tabletta, injekció, kenőcs stb.), mindig is a gyógyszerészek feladata volt. Ennek az új szemléletnek megfelelően viszont ma már nemcsak stabilizálni és homogenizálni kell a hatóanyagot, hanem biztosítani kell azt is, hogy tökéletesen felszívódva a gyógyszer eljusson a rendeltetési helyére: a receptorokhoz. Ahhoz, hogy a kívánt terápiás hatást megkapjuk, ki kell hogy alakuljon a farmakon-receptor kapcsolat. Például egy szájon keresztül alkalmazott tablettának először szét kell esnie a gyomorban, hogy a hatóanyag teljesen fel tudjon oldódni a gyomor- és bélnedvekben, mert felszívódni csak ezután tud. Amíg a farmakon eléri a célszerv receptorait, addig a felszívódás után a gyógyszermolekula át kell hogy haladjon egy sor rekeszen, biológiai barrieren (kapilláris membránok, citoplazmamembránok stb.) Ez a gyógyszermolekula által megtett „út” a biológiai membránok milyenségétől, a szervezetben

meglévő körülményektől (pl. a testnedvek viszkozitása, ozmózisnyomása stb.) és főleg a farmakon molekula alakítható sajátos tulajdonságaitól (pl. kristálytani tényezők, mint amilyenek a kristályforma, kristálynagyság stb.) függ. Ez az oka annak, hogy néha a kémiaiilag azonos hatóanyagok gyógyszerészeti szempontból különböznek.

Egy új gyógyszer adagolási módjának kidolgozásakor ezeket a körülményeket kell tanulmányozni, lehetőleg még a klinikum fázisában. A gyógyszerész feladata az, hogy megtalálja azt az ideális gyógyszerformát, amely optimális biológiai használhatóságot és minimális mellékhatásokat biztosít.

A gyógyszer felszívódása, eljutása a receptorokhoz, valamint a farmakon-receptor kapcsolat kialakulása (asszociáció és disszociáció), időben lejátszódó folyamatok. A gyógyszerhatás milyensége és intenzitása mellett, ezért azt is meg kell vizsgálni, hogy ez a hatás mennyi idő alatt áll be, és meddig tart. A minimális effektív vérszint állandó biztosítása érdekében farmakokinetikai vizsgálatokkal meg kell tehát határozni a gyógyszer optimális adagját és az adagolási intervallumot.

Mivel a terápia nemcsak tiszta hatóanyaggal, hanem hatóanyag-vivőanyag rendszerrel együttesen - magyarul a gyógyszerkészítménnyel - történik, ezért a vivőanyagrendszert, tehát a gyógyszerformát is meg kell tervezni.

A korszerű gyógyszergyártás nagy jelentőséget tulajdonít a megfelelő vivőanyagrendszer kialakításának. Abból az elvből kiindulva, hogy minden hatóanyagnak egy optimális gyógyszerforma felel meg, a kutatók évente közlik egy-egy új gyógyszerforma leírását. A szilárd oldatok, a mikrokapszulák és a gyöngypolimerizátumok már a gyógyszerkészítést a vivőanyag előállításával összekapcsoló „kemogalenika” legújabb eredményei.

Az elvégzendő farmakokinetikai és biogényszerészeti kutatásokat egy új készítmény kifejlesztésekor célszerű a klinikai kísérletek fázisában lefolytatni. A biogényszerész jelenléte ebben a kutatási időszakban megakadályozhatja azokat a kellemetlen jelenségeket, amelyek egyébként csak a készítmény bevezetése után derülnének ki; pl. nem megfelelő az alapanyag kristályformája vagy szemcsenagysága, esetleg nem jó a kapszula anyaga vagy a bevonó anyag minősége.

Az új gyógyszerek klinikai vizsgálatának rövid összefoglalása után, befejezésképpen még a következőket érdemes megemlíteni.

Mivel számos előre nem várt, kedvezőtlen mellékhatás csak a monitorozás után derül ki, ezért majdnem minden új gyógyszert az alkalmazás kezdeti szakaszában rendszerint értéken felül becsülnek. A visszajelzések beérkezése után ezt általában egy lebecsülési periódus követi. A gyógyszer reális értékelése majd csak egy bizonyos idő után stabilizálódik.

Akármilyen körülményekkel is végzik egy új gyógyszer elővizsgálatait, alkalmazásánál egy bizonyos kockázattal mindig kell számolni. E kockázat megítélésénél mindig a gyógyszer terápiás hasznát kell figyelembe venni. Ha az illető új gyógyszer jelentős új vívmánya az emberiségnek, tehát életet ment meg, vagy olyan, betegséget gyógyít, amilyenek még egyáltalán nincs hatékony gyógyszere, akkor mindig megengedhető egy bizonyos kockázat. Ha viszont az új szer csak egy már alkalmazott gyógyszer helyettesítésére alkalmas, akkor a legkisebb kockázatot is ki kell zárni.

Minden emberen végzett farmakoterápiás kísérletre elsősorban és mindenekfelett vonatkozik az az általános szabály, hogy ezeket mindig csak az orvosi etikának megfelelően szabad elvégezni. Elsődlegesen mindig a beteg érdekeit kell szem előtt tartani. A farmakológiai vizsgálatok sohase válhatnak öncélú kísérletezgetéssé!

### **Az ipari gyógyszerkutatás**

A vegyészek szerepe a gyógyszerkutatásban igen sokrétű. Láttuk, hogy ők szolgáltatják a biológiai szűrővizsgálatok számára szükséges vegyületek ezreit, az analitikus deríti fel a biológiailag aktívnak bizonyult természetes hatóanyagok szerkezetét, és végül a vegyész feladata az új, kikísérletezett gyógyszer ipari szinten történő előállításának a kidolgozása. Természetesen a csapatmunka itt is megköveteli a különböző szakemberek kollektív munkáját. Ma már az ipari gyógyszerkutatásban is tevékeny részt vállal a gyógyszerész, az orvos, a mérnök és a biológus egyaránt.

Ismeretes, hogy egy jól meghatározott szerkezettel rendelkező vegyületet - ilyen a gyógyszerek legtöbbször - több úton, más és más alapanyagból, és különböző kémiai átalakítások segítségével lehet előállítani. A legmegfelelőbb eljárás kiválasztása és kidolgozása az ipari gyógyszerkutatással foglalkozó szakemberek feladata. Ez elsősorban a gazdaságosság szempontjából fontos. Egyáltalán nem mindegy, hogy a kívánt szerkezethez milyen anyagból kiindulva, hány kémiai reakció segítségével, milyen segédanyagok felhasználásával, milyen energia és munkabefektetéssel jutunk el. A gyógyszerkutatásba befektetett költségek megtérülése

ugyanis, éppen attól a nagyon kevés gyógyosztól várható el, amely forgalmazási engedélyt kapott, és amelyet a gyógyoszeripar évente a piacra dob.

A finom vegyi szintézisekkel dolgozó gyógyoszeripar a vegyipar precíziós iparága. A gyógyoszeretek magas fokon megmunkált termékek, azaz a gyógyoszer árában a nyersanyagértéke kicsi, a gyártási költségek hányada pedig igen nagy. Mivel a gyógyoszeripari alapanyagoknak nagy része földgázból és kőolajból nyerhető, az alacsony nyersanyagfogyasztás miatt nagyon gazdaságos a gyógyoszeripart fejleszteni. Ugyanis megfelelő eljárások birtokában ezeket a nyersanyagokat a gyógyoszeripar használja fel a leghatékonyabban. Könnyen elképzelhető, hogy mennyivel jobban hasznosítható egy kg földgáz vagy kőolaj akkor, ha belőlük kémiai reakciók segítségével köztermékeket majd gyógyoszt állítanak elő, mintha csak energiahordozóként hasznosítanák őket. Mivel a gazdaságosságban nem a nyersanyagfogyasztás, hanem az eljárások minősége a döntő, olyan fejlett finom vegyiparral rendelkező országok is specializálódtak gyógyoszergyártásra, amelyek nyersanyagforrással nem rendelkeznek.

Az ipari gyógyoszerkutatás legfontosabb feladata a gyógyoszerként bevált vegyületek ipari szinten történő előállítását szolgáló eljárások kidolgozása. A legmegfelelőbb eljárás kidolgozása sokszor elég nehéz feladat.

Számos még nagyon fontos meggondolás mellett a legmegfelelőbb eljárásen éppen azt értjük, amelyik a lehető legkevesebb hozzáférhető nyersanyagból a legrövidebb úton - tehát a legkevesebb kémiai változtatással - jut el a kívánt szerkezethez. E cél elérése érdekében a gyógyoszervegyészek a szerves kémia módszereit, tapasztalatait és eredményeit használják fel. Az alap- és alkalmazott kutatás egymásrautaltsága és összefonódása talán éppen a gyógyoszerkémiaiában a legpregnansabb.

Minden gyógyoszeripari eljárás kidolgozására irányuló kísérlet a szakirodalom tanulmányozásával kezdődik. Ahhoz, hogy a kutatásra szánt időt lerövidítsük, hogy elkerüljük a mások által feltárt és kidolgozott eljárások újrafelfedezését, feltétlenül szükség van a közölt tudományanyag ismeretére.

A kémiai és ezen belül a gyógyoszerkémiai ismeretanyag mennyisége megdöbbsentően nagy.

Évente egy és két millió között változik azoknak a tudományos dolgozatoknak a száma, amelyek a világ jelenleg kb. 15 000! kémiai és gyógyoszerészeti szaklapjaiban megjelennek. Minden húsz másodpercre jut egy tudományos közlemény, és számuk egyre csak nő.



Az „információrobbanás”, az „ismeretanyag felezési ideje”, a „tudományos közlemények inflációja” és az ehhez hasonló, immáron közhely számba menő kifejezések, talán éppen a gyógyszerkémiail szakirodalomra vonatkoznak a leginkább. Ebben az információözönben ma már egyetlen kutató sem képes arra, hogy egyedül megtalálja a számára legfontosabb adatokat. Az úgynevezett referáló folyóiratok (pl. a Chemical Abstracts), amelyek rövid összefoglalókat közölnek a publikációk nagy többségéről, sokat segítenek a szakembereknek, de lassan már az évenként recenzált cikkek száma is meghaladja a milliót!

Nem túlozzuk, sőt optimistán ítéljük meg a helyzetet, amikor azt állítjuk, hogy egy kutató a maga szűk szakterületén belül csak egy százalékban olvassa a közleményeket eredetiben, kb. 4%-ban kivonatolt formában és a maradék 95%-ról jóformán nem tud semmit. Igaz, a közlemények tudományos értéke devalválódott. A tulajdonképpeni hasznos információk száma távolról sem nőtt ilyen nagy mértékben. De már csak a lényeges adatok leválasztása a lényegteltől is óriási munka. Pedig a jó dokumentáció elengedhetetlen. A kutatási téma megoldásának idejét a szakirodalom ismerete lényegesen lerövidíti.

A Nemzetközi Dokumentációs központ (F.I.D.) kutatói kimutatták, hogyha minden dokumentáció nélkül egy feladat megoldásához 6,5 év szükséges, akkor ugyanezt a feladatot 5,5 év leforgása alatt lehet megoldani, ha az utolsó két év szakirodalmát tanulmányozzák. Ha viszont a kutatókkal megismertetik a feladatra vonatkozó összes adatokat, akkor a szükséges idő már csak 4 év!

A kémiai szakirodalom feldolgozása a hagyományos könyvtári eszközökkel napjainkban már kivihetetlen. Ezen az áldatlan állapoton úgy próbálnak segíteni, hogy a könyvtárszolgálatba bevezették a számítógépeket. Úgynevezett „adatbankokat” létesítettek. Igen jellemző, hogy ezt a módszert éppen a farmakológiai dokumentációban alkalmazták először. A Maryland állambeli Nemzeti Orvosi Könyvtár teljesen automatizált gépsorai pár másodperc alatt kiválasztják a kívánt cikket, sőt 3600 szó/perc sebességgel ki is nyomtatják. Mindezt természetesen komputer segítségével.

A nyugat-németországi Hoechst cég gyógyszerkutatási adatbankjában több mint 1,5 millió gyógyszervegyészeti publikáció összegyűjtött adata áll a kutatók rendelkezésére. Ehhez az adatbankhoz folyamatosan, havi átlagban 25 000 új közlemény adatait táplálják be, ami azt jelenti, hogy mindig a legfrissebb információkkal is szolgálnak. Az adatok angol nyelven, mágneses szalagon vannak tárolva. A kutató igényeit egy sajátos kérdező vagy lehívó program

formájában táplálják be. Ez a lehívó program tulajdonképpen párszavas angol nyelven lefolytatott dialógus a komputerrel! Percek alatt jön a válasz, ami kívánságra nyomtatásban is rögzíthető. Az adatbank kapacitása irigylésre méltó: minden tizenkettedik percben képes új választ adni. Havonta mintegy 6 000 egyedi és kb. 100 tartós, havonkénti megbízatást dolgoz fel.

A szakirodalmi adatok ismeretében a gyógyszervegyész laboratóriumi kísérletek egész sorába kezd. Részletfolyamatok tanulmányozásával megkeresi az adott körülményeknek legjobban megfelelő nyersanyagokat, kiválasztja a legegyszerűbb utat, megállapítja a kémiai reakciók hozamait, kidolgozza a köztermékek analitikai ellenőrzésének módjait, megállapítja a nyers- és segédanyagok fajlagos fogyasztását stb.

A laboratóriumban kidolgozott előállítási módot félipari, úgynevezett pilot szinten megismétlik. Itt a megnövekedett anyagmennyiségből eredő változásokat, a megnyújtott reakcióidő okozta mellékreakciók elkerülésének a lehetőségeit, a folyamatok optimális paramétereit vizsgálják.

A kutatás folyamatába bekapcsolódó mérnökök feladata a berendezések és épületek megtervezése, a szükséges energiaforrások biztosítása, a folyamatos üzemeltetés automatizálása, az eljárás biztonságossá tétele, a munkavédelmi előírások kidolgozása, környezetvédelem és még nagyon sok más úgynevezett mérnöki teendő. Csak ezek után kerülhet sor a gyógyszer nagyipari előállítására. Az új gyógyszereket és az előállításukra szolgáló eljárásokat szabadalmakkal lehet védeni. A felfedezőnek, az előállító cégnek, gyáraknak, esetleg országnak ugyanis csak a bejegyzett szabadalmi biztosítják a prioritást, a szabadalmakkal járó erkölcsi és anyagi előnyöket. Általában egy elfogadott és érvényes szabadalom biztosíték arra, hogy az illető gyógyszert, illetve a gyógyszer előállítását célzó módszert más valaki ne alkalmazhassa. Általában, de nem egyértelműen. A szabadalmazás terén ugyanis világszerte nagy összevisszaság uralkodik. A különböző országok szabadalmaztatási eljárásai nagyban különböznek egymástól, és ezt közös nevezőre hozni elég problematikus. Vannak országok, ahol nem engedélyezik a gyógyszerek szabadalommal való kisajátítását. Ezekben csak az előállításukra vonatkozó eljárásokat lehet találmányként bejegyezni. Egyes országokban a szabadalmi bizonylatot a kérő saját felelősségére minden további nélkül kiadják, máshol hosszadalmasan ellenőrzik, hogy a szabadalmi kérelemben leírtak megfeleljenek a valóságnak, és ne szerepeljenek más találmányban.

Nem egységes a szabadalmak érvényességi ideje sem.

Az Európai Szabadalmi Iroda (European Patent Office) 1974-ben megpróbálta egységesíteni az eljárásokat, de kísérlete nem sok sikerrel járt. Annyit viszont elértek, hogy ettől az évtől kezdődően minden szabadalmat a bejegyzéstől számított tizennyolc hónapon belül a szakirodalomban publikálni kell. Ha időközben valaki nem fellebbezi meg, hat hónappal a közlés után a szabadalom érvényessé válik. Ezután a védett gyógyszert vagy eljárást, illetve a pontos teljes előállítási módot és szakértelmet (know how) az érdekeltek meg kell hogy vásárolják. Egy szabadalom érvényességi idejét 20 évben szabták meg.

Természetesen minden cégnek és kutatócsoportnak érdeke, hogy az elért eredményeit szabadalmakkal védje. Általános szokássá vált, hogy az elért eredményeket csak szabadalmak formájában közlik. A szabadalmak biztosítása ellenben körülményes és nehezen kivitelezhető. A szabadalmak biztosította előnyök érvényesítése ezért igen gyakran nemzetközi kereskedelmi bonyodalmakhoz vezet, melyeknek lefolytatása sokszor évekig elhúzódik.

A számos szabadalom a szakirodalomban is érezteti hatását. Mind több a szabadalmas közlemény és a tulajdonképpeni szaktanulmányok információi egyre jelentéktelenebbek. Érthető módon mindenki csak azt közli le, ami nem szabadalmaztatható. Tehát bármennyire is megnőtt a tudományos publikációk száma a nemzetközi információcsere tulajdonképpen csökkent. A szellemi értékek kölcsönös cseréjét, napjainkban a licenc- és know how-vásárlás váltotta fel.

A különböző eljárások segítségével előállított hatóanyagot alkalmazható gyógyszerre kell alakítani. A gyógyszergyártás utolsó lépéseként ezért a hatóanyagokat tablettázzák, kapszulázzák, fiolázzák stb., egyszóval olyan formába hozzák, amelyben az illető gyógyszer alkalmazásra kerül. E műveletek közös elnevezésére a magyar szakirodalomban egy nyakatekert kifejezés szolgál: kiserelés.

A megfelelő kiserelési formák kialakításának jelentőségéről már szót ejtettünk. Minden hatóanyagnak megtalálni az optimális gyógyszerformát, ez a biogógyszerészek kutatási feladata, és megoldása az egész gyógyszerkutatás szerves részét képezi. E fiatal tudományág legújabb eredményeinek köszönhetően ma már térben és időben „programozott” gyógyszereket tudunk előállítani. Például „térben programozottnak” tekinthetünk egy olyan gyógyszerformát, amelynek a hatóanyaga olyan védőburokkal van bevonva, amelyik meggátolja a gyomornedvben való feloldást, s így a hatóanyag csak a belekben szívódhat fel. „Időben programozottnak” pedig a késleltetett, ún. retard hatású gyógyszereket tekintjük. Ebben az irányban a „mesterséges sejt”, az ún. mikrokapszula jelenti a perspektívát. Ez egy 20-100 mikron átmérőjű készítmény, ami

enzimeket tartalmaz. A „sejt” belsejét az enzim - lévén nagy molekulású fehérje típusú anyag - nem hagyhatja el, de a „sejtfalon” keresztül behatolnak azok az anyagok, amelyekre az enzimnek hatnia kell. Így elvileg az enzim nagyon hosszú ideig fejtheti ki biokatalizátor szerepét anélkül, hogy ő maga lebontódna, károsodna vagy kiürülne.

A különböző gyógyszerformák ipari szintű előállítása - a gyógyszerkiszáradás - a gyógyszergyártás leginkább automatizált munkafázisa. Ennek egyik részét a tulajdonképpeni csomagolás képezi.

Egy gyógyszer teljes kifejlesztésére irányuló kutatás a szoros értelemben vett csomagolást sem hanyagolhatja el. A jó csomagolás biztosítja a gyógyszer tartósságát, az ízletes csomagolás pedig növeli a gyógyszer iránti bizalmat. Ezért ma már a csomagolást is megtervezik. A nem kellőképpen megtervezett csomagolás néha beláthatatlan veszély forrása is lehet.

Az angliai gyógyszerbizottság vizsgálva az 1964-1972 közötti gyógyszermérgezések adatait, megállapította, hogy az öt éven aluli gyermekek mérgezéses balesetei 1967-ben ugrásszerűen megnövekedtek, majd közel azonos szinten maradtak. Mint utólag kiderült, ebben az évben több gyógyszergyár áttért a szokásos csavaros fedelű gyógyszeres-üvegecskék használatáról a műanyag kupakkal zárható fiolatípus használatára. Ez a műanyag kupak minden csavaró mozdulat nélkül lepattintható, mégpedig olyan könnyen, hogy ezt a műveletet egy tizenkét hónapos csecsemő is elvégezheti. Sőt, néhány műanyag fiola kupakja olyan könnyen és lazán zár, hogy kinyílásához elegendő volt a benne levő tabletták súlya. Feltehetően a kigurult tablettákat a gyerekek cukorkának nézték, innen eredt a gyógyszermérgezések ugrásszerű növekedése.

A gyógyszerbizottság a műanyag kupakkal záródó fiolatípust azonnal megfelelő „gyermek-biztos” csomagolási formára cseréltette ki.

### **Egyidős a gyógyszerekkel!**

Minden alkalmazásra kerülő gyógyszer minőségét ellenőrizni kell. Egy gyógyszer legfontosabb minőségi követelménye az, hogy a terápiában hatásos és biztonságos legyen. E kettős cél biztosítása érdekében széles körű minőségellenőrző munkát kell végezni, nemcsak a kész gyógyszeren, hanem a gyógyszergyártás egész folyamata alatt.

A minőségellenőrzés, valószínű, egyidős a gyógyszerek alkalmazásával. Kezdetben a gyógyszervizsgálat kizárólag a tapasztalati úton szerzett fizikai és organoleptikus (szín, szag, íz) módszerekkel történt. Később mind nagyobb szerepet kaptak a kémiai analízisek, majd újabban a

biológiai vizsgálatok is. Napjainkban a gyógyszerminőség ellenőrzése, jól meghatározott szabályoknak megfelelően, fizikai, kémiai és biológiai szempontok alapján, együttesen történik.

Századunk első évtizedéig egyetlenegy országban sem írták elő a gyógyszerek kötelező minőségét, és a különböző készítmények forgalomba hozatalát jóformán semmi sem korlátozta. Bárki bármit előállíthatott és termékét forgalmazhatta. Ez tág teret nyitott a szélhámosságnak. Természetesen hosszú távon csak a hatékony készítmények váltak be, ezeknek lett hitele, ezeket kezdték keresni. Ekkor jött divatba a már bevált és hírnevet szerzett gyógyszerek hamisítása. Az Egyesült Államokban 1906-ban elsőként bevezetett élelmiszer- és gyógyszer-törvény (Food and Drugs Act) ezt a visszás helyzetet azzal próbálta megszüntetni, hogy leszögezte: a gyógyszerek hamisítása törvénybe ütköző cselekedetnek minősül.

Az ezt követő harminc esztendő alatt a gyógyszerészet nagyon nagyot lépett előre. Számptalan új gyógyszer került forgalomba, és közülük a legkiválóbbak túljutottak az országhatárokon. Az így előállott helyzet feltétlenül új gyógyszer-törvényt követelt.

Még az új törvény megjelenése előtt, egy tömegméretű gyógyszermérgezés a gyógyszerbiztonságra terelte a figyelmet. 1936-ban az Egyesült Államokban egy injekció formájában adható szulfonamid oldására dietilén-glikolt használtak. Amint az később kiderült, ez az oldószer igen erős mérgező (a vesét károsítja: tabuláris nekrozist okoz). A gyógyszer bevonásáig közel kétezer mérgezés történt, kilencvenhárom halálos esettel. Ennek tulajdonítható, hogy az új törvény (Food, Drug and Cosmetic Act, 1938) most már előírta, hogy minden bevezetésre szánt új termékről előbb be kell bizonyítani azt, hogy ha a szert a címkéjére feltüntetett használati utasítás szerint alkalmazzuk, akkor nem ártalmas. Ez az új törvény sem tartalmazott viszont semmi előírást a gyógyszerek hatékonyságára vonatkozólag. Az Egyesült Államokban ez a törvény érvényes volt egész 1962-ig. Ekkor, a nagy vihart felkavaró contergan-eset hatására, az Államok kongresszusa megszavazta a gyógyszer-törvény úgynevezett Kefauver-Harris féle módosítását. Ez a mai napig is érvényben levő törvény előírja a következőket:

- minden használatra kerülő gyógyszerről előbb széles körű állatkísérletekkel és klinikai vizsgálatok segítségével ki kell mutatni, hogy hatékony és ártalmatlan;

- minden forgalomba kerülő gyógyszert jól látható olyan címkével kell ellátni, amely a gyógyszer pontos összetételét tartalmazza, továbbá a gyógyszerhez csatolni kell egy részletes használati utasítást, amiben fel kell tüntetni az alkalmazási módot és az esetleges mellékhatásokat;

- minden új gyógyszer előállítását célzó kísérletet be kell jegyeztetni, a gyógyszertermelést és -fogyasztást ellenőrző csúcshatóságnál (Food and Drug Administration: FDA). Ugyanaz a csúcshatóság a saját hatáskörébe vonta a gyógyszerek ismertetését és reklámoztatását.

A két világháború között majdnem minden országban szintén törvényesen szabályozták a gyógyszergyártást (Romániában először az 1930-as egészségügyi törvényben fordítanak nagyobb figyelmet a gyógyszerellenőrzésre), és a minőségi követelményeket, valamint a vizsgálati módszereket nemzeti gyógyszerkönyvekben fektetik le.

A modern gyógyszergyártás kollektív jellege, valamint az a tény, hogy egy nagyiparilag előállított szarzi több tízezer felhasználóhoz kerül, és így egy esetleges hiba sok emberre nézve jelent veszélyt, szükségessé tette az analitikai ellenőrzés továbbfejlesztését. A minőségellenőrzés analitikai módszere helyett ma már a minőségbiztosítás megvalósítása a cél. Ennek az a lényege, hogy az egész gyógyszergyártást úgy kell végrehajtani és állandóan ellenőrizni, hogy a végtermék megfelelő minőségű előállítása biztosítva legyen. Így a végső analitikai minőségellenőrzés a készítmény ellenőrzésének már csak a betetőzése.

A minőségbiztosítás megvalósítására az Egészségügyi Világszervezet (WHO = World Health Organization) az amerikai gyakorlatot elfogadva 1968-ban kiadta saját tervezetét, amit előbb 1969-ben, majd később 1975-ben módosított. Ez a változat ma is érvényben van. Ez a „Draft Requirements for Good Manufacturing Practice in the Manufacture and Quality Control of Drugs and Pharmaceutical Specialities” hosszú címet viselő, de csak mint Good Manufacturing Practice (GMP) emlegetett kiadvány hivatott a nemzetközileg ellenőrzött gyógyszergyártás színvonalát biztosítani. Az export orientáltságú gyógyszeriparnak feltétlenül szüksége volt már egy ilyen általános érvényű útmutatásra.

A GMP, valamint a szintén a WHO által kiadott, és immáron a harmadik kiadását megérő Nemzetközi Gyógyszerkönyv (a latin elnevezés rövidítése alapján PI), nem tekinthetők kötelező szabványoknak, csupán ajánlásnak, segítségnek, a nemzeti gyógyszerkönyvek előírásának megszerkesztésében és a gyártásellenőrzésében. Mindez a gyógyszergyártás nemzetközi egységesítése érdekében történik. Hiszen a különböző időkben kialakult nemzeti gyógyszergyárakban nemcsak a fejlettségi fokok, hanem a felfogások és értelmezések is lényegesen eltérnek egymástól.

A „Good Manufacturing Practice” - azaz a szabályszerű gyártás gyakorlata néven - ismertté vált kiadvány irányelvei 13 pontban nagyon részletesen leszögezik az úgynevezett „ellenőrzött

gyógyszergyártás” követelményeit. E tizenhárom pont - minden pont több oldalas külön fejezet - felöleli a gyógyszergyártás legapróbb részleteit is. Csak mutatóban egy pár fejezetcím: Alapelvek; Fogalmak; Személyzet; Épületek; Higiénia; Dokumentáció; Címkézés és csomagolás; Minőségellenőrzés.

A PI az egységes szempontú minőségellenőrzést szolgálja. A gyógyszerminőség meghatározásában általánosan használt analitikai módszerek mellett a Nemzetközi Gyógyszerkönyv igen fontos alapelveket is rögzít. Például a tömegmérésre szolgáló mérlegek pontosságának előírását, a mérés végrehajtásának leírását, a mennyiségi adatok értelmezését stb. Ez utóbbi szerint a „20” azt kell jelentse, hogy az érintett mennyiség nem kevesebb, mint 19,5 és nem több mint 20,5; a „2,0” pedig nem kevesebb mint 1,95 és nem több mint 2,05 és így tovább. A különböző nagyságok megadásának ezt a módját, illetve értelmezését kell használni a hőmérséklet, a pH, a térfogatok, tömegek stb. megadásánál.

A minőségellenőrzésnek a gyógyszerkutatás és -gyártás minden fázisát kísérnie kell. Ennek ellenére, vagy helyesebben; ennek az alapelvnek a betartása mellett, a gyógyszerbiztonság - legfontosabb tényezőjének mégis a késztermék, az orvos illetve a beteg kezébe kerülő gyógyszer végső analízisét kell tekinteni.

Egy gyógyszer szennyezettségének elvileg négy forrása lehet:

- a hatóanyag bomlásából származó szennyeződések:
- a gyártásból eredő köztermékek és a mellékreakciók termékei, esetleg ezek további bomlástermékei;
- az ún. kontaminációs szennyeződések (pl. a tartályedényből vagy a csomagolóanyagból származó idegen anyagok);
- és végül a mikrobiológiai fertőzések.

A végső minőségi követelmények - a szabványok - megszabásánál ajánlatos ezeknek a lehetséges szennyeződéseknek a jellegét ismerni. Ezért célszerű a bomlástermékek és a kísérőkomponensek farmakológiai és toxicitási tulajdonságait külön-külön, tiszta állapotban is meghatározni. Ezen adatok ismeretében, a végső minőségi szabványok kidolgozásánál, különleges figyelmet kell szentelni a fő komponensnél toxikusabb anyagokra.

A hatóanyagok bomlásából eredő szennyeződések jelenléte általában elháríthatatlan. Ugyanis, a tárolási körülményektől függően, majdnem minden gyógyszeralapanyag előbb vagy

utóbb bomlik. Az egyes gyógyszereknek megfelelő szavatossági idők megállapítását stabilitási vizsgálatok segítségével végzik el.



### III. TÁVLATOK ÉS LEHETŐSÉGEK

#### HOGYAN HATNAK A GYÓGYSZEREK?

##### Sajátos sejtalkotó elemek

A gyógyszerkutatás számára mindig is nagy kérdés volt, hogyan, minek a következtében fejtik ki hatásukat a biológiailag aktív vegyületek, melyek azok a biokémiai mechanizmusok, amelyek a szervezet kóros folyamatainak a legyőzésében szerepet játszanak, vagy amelyek az egyes szervek jobb élettani működését lehetővé teszik. Jóllehet már több mint száz éve általánossá vált az az elképzelés, amely a gyógyszerek által kiváltott biológiai válaszokat szorosan a molekulaszervezetekkel hozza kapcsolatba, de a kutatóknak csak homályos nézeteik voltak arról a szervezetbeli partnerről, amellyel a gyógyszermolekula valamilyen formában kapcsolatba kerül.

Paul Ehrlich „Corpora non agunt nisi fixata” elve napjainkban is a modern farmakológia alaptézisét képezi. Főleg Ehrlich munkássága nyomán, de nem kis mértékben Langley és Dale érdeme is, századunk elején megszületett a gyógyszerreceptorok első, kísérleti eredményeken alapuló meghatározása, amely lényegében azóta is érvényes maradt.

Ehrlich szerint a gyógyszermolekulák sajátos sejtalkotó elemekhez, az ún. receptorokhoz kapcsolódnak, és ez a kötődés a receptort hordozó sejtben egyrészt strukturális, másrészt működésbeli változásokat okoz. Ezek eredményeként olyan biológiai eseménysorozat indul el a sejtben és az őt tartalmazó szervben, amelyet külsőleg mint biológiai hatást észlelünk. Szerinte egy gyógyszermolekulát két szerkezeti rész kombinálódása révén lehet elképzelni: mindegyik gyógyszer tartalmaz egy általa haptofornak nevezett molekularészt, amely a gyógyszer szervezetbeni eloszlását és a célsejtekhez való kötődését szabályozza, és egy aktofor, vagy másképp farmakofor molekularészt, amely a célsejtben kifejtett jellegzetes biológiai hatásért felelős. A haptofor molekularész feltételezése egyúttal magába foglalja a célsejt sajátos fogadóstruktúrájának a feltételezését is, vagyis azt, hogy a gyógyszer csak bizonyos sejtalkotó elemekhez kötődhet. Ezek a sajátos sejtalkotó elemek a receptorok. Ehrlich hipotézise szerint a receptorok két követelménynek kell hogy eleget tegyenek:

Az első a gyógyszermolekula és receptorok közötti messzemenő térszerkezeti egyezés. Vagyis a molekula, térbeni alakját és kiterjedését tekintve, úgy kell viszonyuljon a receptorhoz, mint a megfelelő kulcs a zárhoz. Ez a szterikus komplementaritás egyúttal azt is jelenti, hogy a gyógyszermolekula csak a neki megfelelő receptorhoz kötődhet és nem akármelyikhez, tehát a kapcsolódás csak szelektív lehet.

A másik követelmény szerint a kötődés által kiváltott inger csak akkor vezet biológiai hatáshoz, ha ezt az ingert a receptor tovább közvetíti.

### **Tehát mi a receptor?**

Erre a kérdésre egyértelmű választ adni elég nehéz, de fogadjuk el Ehrlich meghatározását, vagyis azt, hogy a receptor a sejtekben előforduló olyan nagy molekulású anyag, amely jól definiált kémiai és térbeli szerkezettel rendelkezik. Bármely sejtben előfordulhat és kapcsolódása a gyógyszermolekulával egy biológiai történéssorozatot indít el.

Napjainkban a gyógyszerekkel szemben támasztott követelmények központjában már nem annyira a széles hatásspektrum kialakítása áll. Bár egyes gyógyszer családoknál (például az antibiotikumoknál) ez még mindig lényeges szempont, a kutatások célja ma már inkább a szelektivitás. Azaz olyan gyógyszerek kialakítása, amelyekkel a kóros élettani folyamatok szelektíven befolyásolhatók. Ez azt jelenti, hogy a hatás csak egy szervre vagy csak egy kóros élettani folyamatra irányul. Ezért került a kutatás figyelmének központjába a gyógyszermolekulát fogadó receptorstruktúra felderítése. Ennek megismerése nemcsak a gyógyszer hatásának racionális értelmezését teszi lehetővé, hanem a kémiai szerkezettel szorosan összefüggő információk és adatok felhalmozását is elősegíti. Az új gyógyszerek szintéziséénél mindegyre elengedhetetlen szükség van.

A gyógyszerek biológiai hatásának receptor-szinten, vagy másképp molekuláris nívón való értelmezése az ötvenes évek derekáig viszonylag lassan bontakozott ki. Áttörést csak az anyagszere-folyamatokban szerepet játszó biopolimerek (fehérjék, nukleinsavak, poliszacharidok) összetételének és térszerkezetének felderítése hozott. Nem kis mértékben járult eme értelmezéshez a sejtekben végbemenő, a szervezet életműködéseit meghatározó, időben és térben szigorúan rendezett kémiai reakciók megismerése is. Ezek a reakciók a sejtben, annak jól meghatározott részein - mondhatjuk úgy is, rekeszeiben - adott sorrendben játszódnak le.

Az életműködés szempontjából feltétlenül szükséges óriásmolekulák (fehérjék, nukleinsavak, szénhidrátok) bioszintézisének alapelvei minden élőlény, de különösen az állati

élőlények számára, azonosak. Szembetűnő, hogy a sejt olyan életjelenségei, mint amilyenek a növekedés, az öröklődés és az osztódás kémiai reakciói, időben összehasonlíthatatlanul gyorsabban folynak le, mintha azokat mesterségesen, laboratóriumi körülmények között próbálnánk reprodukálni. Ennek az igen jelentős sebességkülönbségnek az okát kizárólag a sejtek katalizátoraiban, az enzimek jelenlétében kell keresnünk. A szervezet kémiai reakciói csak ezeknek a jelenlétében, ezek irányításával játszódhatnak le. Olyan reakciók, melyeknek enzimjei nincsenek jelen a sejtben, nem mennek végbe.

Az esetek többségében a gyógyszermolekula támadása valamilyen élettani folyamatot szabályozó enzimmolekulára irányul. Például a penicillin egy transzglykozidázt, a pszichoenergetikumok a monoaminoxidázt, az acetazolamid a karboanhidrázt támadja és gátolja. Ezért nem érdektelen az enzimek felépítésének és fajlagosságának a rövid áttekintése.

### **Az enzimek szerkezetéről és fajlagosságáról**

Az élő anyagot felépítő óriásmolekulák közül az életet talán az enzimek jellemzik a legjobban. Az enzimek azok a fehérjetermészetű anyagok, amelyek a sejtekben lejátszódó anyagcsere-folyamatokat katalizálják, azaz a szervezetben lejátszódó kémiai reakciók sebességét fokozzák. Már a rendszeres anyagcsere-vizsgálatok kezdetén sejteni lehetett, hogy az enzimek szerkezeti felépítése és funkcionalitásuk között szoros logikai kapcsolat van. S ez a megsejtés bizonyított tényévé vált. Napjaink egyre terebélyesedő fehérjekutatását éppen az a felismerés serkenti, hogy a katalizátor funkciókat csakis az enzim kémiai és térbeli szerkezetének alapos feltárása révén lehet helyesen értelmezni és befolyásolni. Abból indulhatunk ki, hogy az enzimek kivétel nélkül fehérjék (vagy fehérjekomponenst mindig tartalmazó anyagok), s ennek az állításnak a fordítottja is igaz. Kevés kivételtől eltekintve, például az olyan vázfehérjék, mint a hajban előforduló keratin, a legtöbb fehérje enzimfunkcióval is rendelkezik.

A fehérjemolekulákat aminosavakból álló peptidláncok alkotják. A peptidlánc a térben nem kinyújtva helyezkedik el hanem többszörösen meghajlottan. Így bizonyos szakaszai annyira közel kerülnek egymáshoz, hogy az őket felépítő aminosavak oldalláncai kapcsolatba léphetnek egymással. Szerkezetük egy összegubancolódott gombolyag térbeli alakulatához hasonlítható. Ezt a „gombolyagot” fehérjekonformációnak nevezzük.

A fehérjék a természetben előforduló húszféle aminosav különböző arányokban történő kombinálódásával épülnek fel. Az aminosav-összetétel egymagában mégsem jellemzi az enzimek fajlagosságát, vagyis azt, hogy milyen kémiai reakciókat katalizálnak. Ennél többet

mond és nagyobb jelentőséggel bír a fehérjét alkotó peptidláncon belüli sorrend, az alkotó aminosavak egymásutánisága, szekvenciája.

Ha a fehérje funkcionalitása szempontjából lényeges szerepet játszó peptidláncrészben az aminosavak sorrendje felcserélődik, akkor az enzim biológiai szerepében döntő változás állhat be. Például a vörös vértetek hemoglobinjának fehérje részében a glutaminsav valinnal történő cseréje, a súlyos következményekkel járó sarlósejtes vérszegénységet okozza.

Szintén aminosavcsere, a fenilalanint tirozinná alakító enzim aminosav-szekvenciájában bekövetkező csere váltja ki a fenilketonuria néven ismert, értelmi fogyatékoságban megnyilvánuló, súlyos genetikai betegséget. Az aminosavcsere általában hibás genetikai információra vezethető vissza. A genetikai információ molekuláris hordozója a DNS. Külső vagy belső mutagén tényezők hatására a DNS-ben olyan mutációk állhatnak be, amelyek a fehérjeszintézisben a normálistól eltérő, hibás aminosav sorrendet eredményeznek.

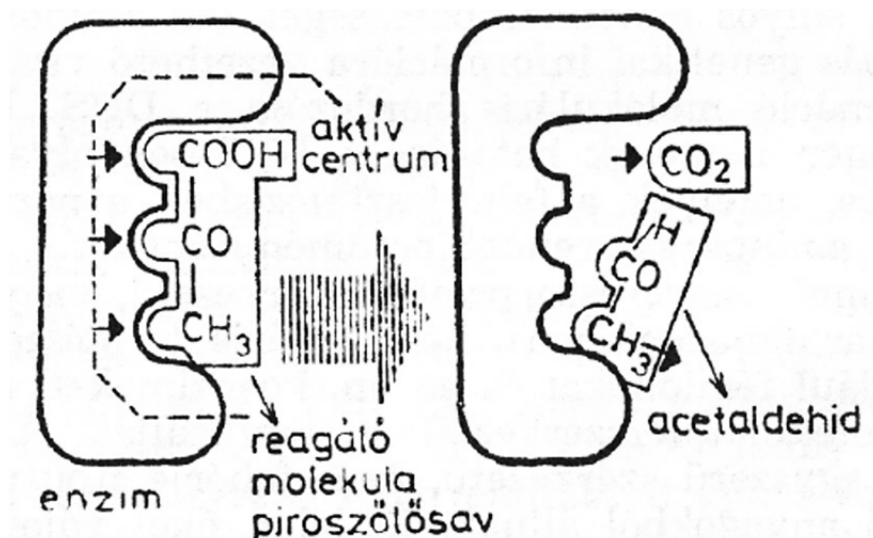
Az enzimek nagy része proteid szerkezetű, vagyis a fehérjén kívül tartalmazznak más, nem fehérje természetű anyagokat is. Például fémionokat és az ún. koenzimeket. A fémionok az enzim molekulát térszerkezetiileg stabilizálják. A koenzimek viszonylag egyszerű szerkezetű, nem fehérje típusú, hőálló és dializálható anyagokból állnak. El lehet őket választani a fehérjekomponenstől. Talán az egyik legismertebb koenzim a nikotinamid-dinukleotid (NAD), amelynek a sejtekben lejátszódó oxido-redukciós folyamatokban van szerepe. Nem minden enzimnek van koenzimje. Például nincs a tripszinnek, a pepszinnek, a DNS polimeráznak stb. A koenzimeknek önmagukban nincs katalitikus szerepük, hatásukat csak a fehérjekomponenssel együtt tudják kifejteni. A tulajdonképpeni fehérjerész biztosítja a szubsztrát-specifitást, a koenzimrésznek a reakció jellegében van szerepe.

### **Enzim-szubsztrátum kapcsolat**

Szubsztrátumnak, vagy szubsztrátnak nevezzük annak a reakciónak a kiindulási anyagát, amelyre az enzim hat. Az enzim molekula és a szubsztrát között kialakuló kapcsolatnak két előfeltétele van. Az egyik az, hogy az enzim molekula felületén olyan funkcionális csoportok létezzenek, amelyek a szubsztrát molekulával a kapcsolatot kialakíthatják. A másik feltétel pedig az, hogy a befogó csoportoknak olyan térbeli elhelyezkedése legyen, amely mellett a kapcsolatteremtés akadálymentesen lejátszódhat. A szubsztrátum kötődése után az enzim felületén a reakció végbemegy, majd ezt követően a termék fokozatosan leszakad a felületről.

Ezzel újra felszabadul az enzim aktív centruma. A felszabaduló enzim újabb szubsztrátmolekula megkötésével a reakciót továbbra is fenntartja (3. ábra).

Egy-egy enzim vagy enzimrendszer nem működhet gátlástalanul, nem alakíthatja át az összes kiinduló szubsztrátmolekulát. Különböző szabályozó mechanizmusokkal önmaga működését állítja le.

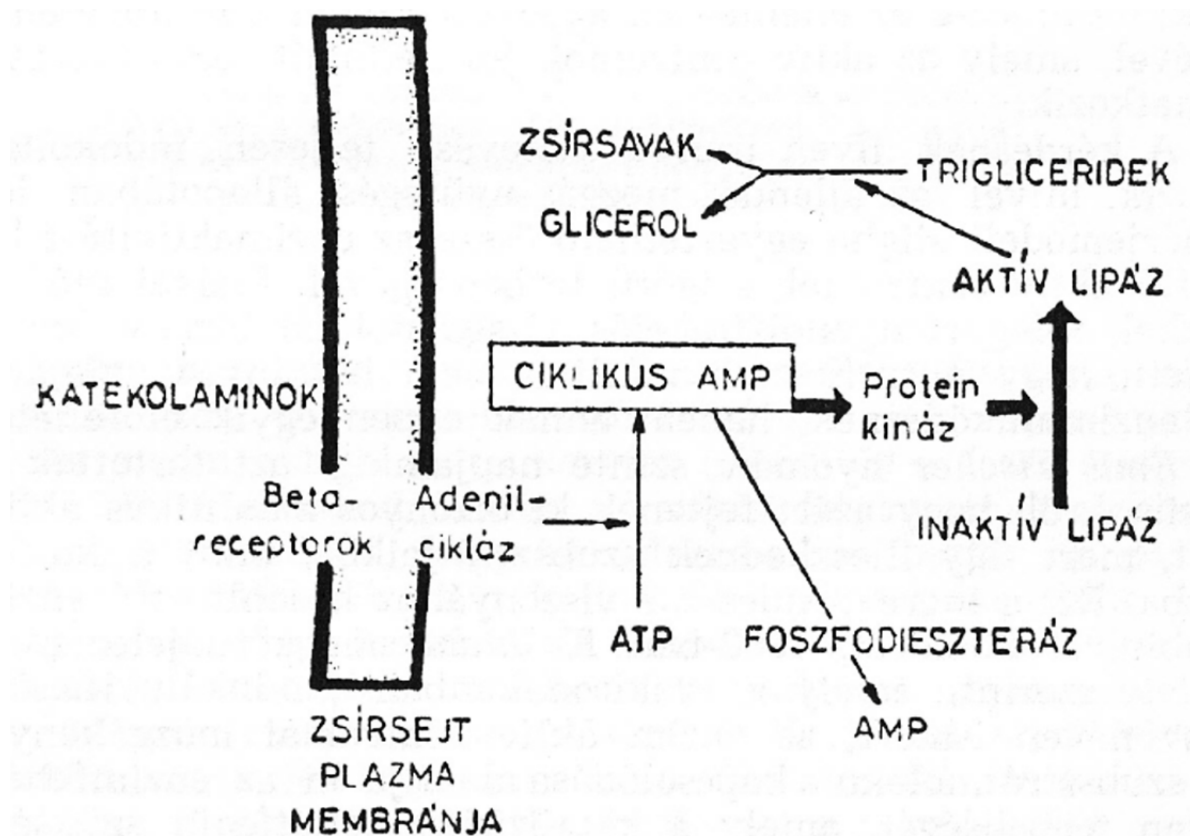


3. ábra. A szubsztrátum pontosan illeszkedik az enzim aktív centrumába, a reakció végterméke azonban már nem (sematikus ábrázolás).

Az egyik ilyen szabályozó mechanizmus szerint, az enzimműködés következtében felszabaduló termék megállítja az enzimkatalízist, s így a reakciót is. Ha például a végtermék felhasználása lelassul, mennyisége a sejtben nagyobb lesz a normálnál akkor az őt létrehozó enzim gátlása fokozódik; viszont ha a felhasználás nő, s így a végtermék mennyisége a sejtben a normálnál kisebb lesz, akkor az enzim gátlása csökken (negatív visszacsatolás).

Egy másik mechanizmus az enzimműködést nem az anyagcsere-folyamatok végtermékei révén, hanem más enzimek segítségével szabályozza. Ilyenkor a szabályozott enzimnek van egy aktív és egy inaktív formája. Azt, hogy ez melyik formában lesz fellelhető, egy másik, ellenőrző vagy kontrollenzim határozza meg. Az ellenőrző vagy kontrollenzimet - nem az anyagcsere-termékek mennyiségének a változása, hanem egy, a sejtbe kívülről érkező jel aktiválja. Például a zsírok bomlását a lipáz enzim aktív formája katalizálja. Ennek az aktív formának a képződése az ún. inaktív lipázból az ellenőrző enzim hatására játszódik le. Ez a proteinkináz. Viszont a proteinkináz is csak akkor kerül aktív állapotba, ha erre a jelet a sejtben

belül képződő ciklikus adenzin-monofoszfát megadja. Ez be is következik, ha a ciklikus adenzin-monofoszfát (c-AMP) sejtben belüli koncentrációja megnő. E bonyolult láncreakciószerű folyamatot a mellékelt ábrán jól követhetjük (4. ábra).



4. ábra. A zsírok bomlása (lipolízis)

Mivel a jelet adó c-AMP képződését a sejtben belül gyógyszeresen szabályozni lehet, e bonyolult folyamat megismerése lehetőséget teremtett az enzim katalizálta anyagcserefolyamatok szabályozására.

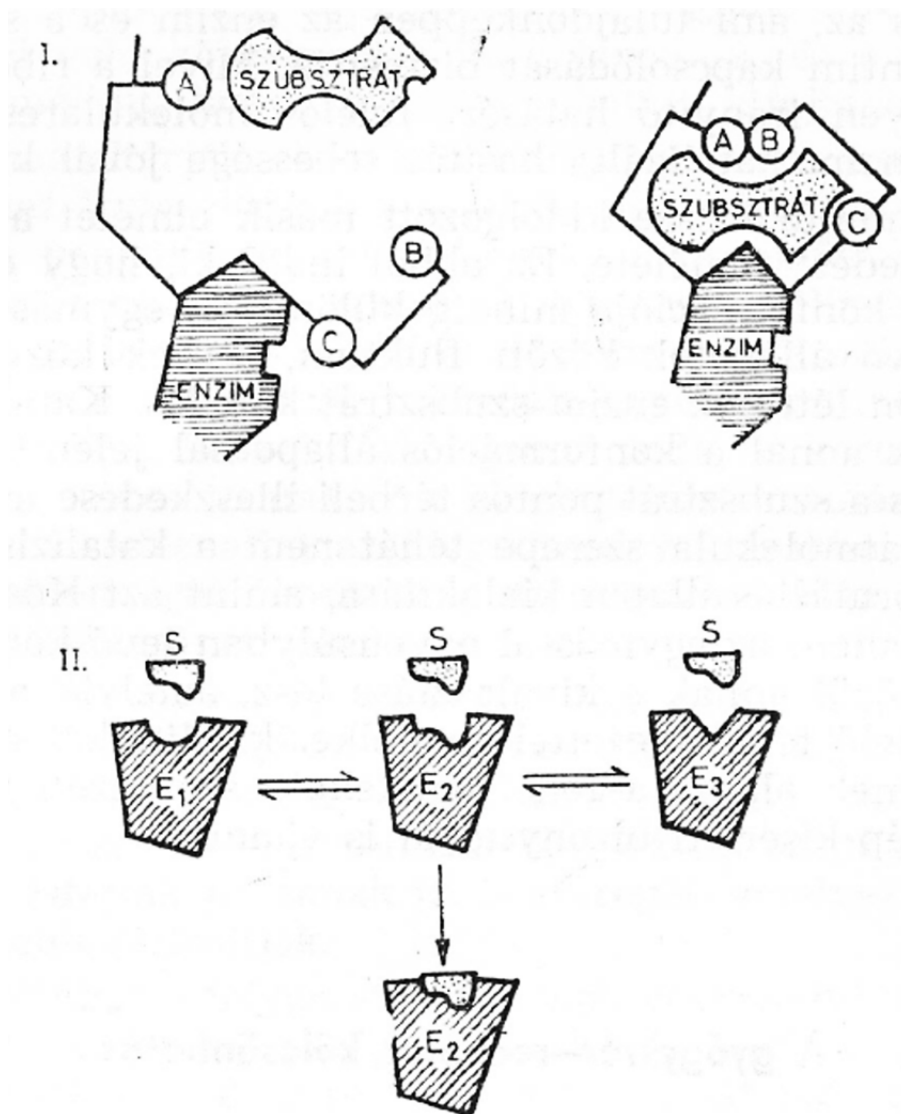
### A fehérjeszerkezet motilitása mint az enzimműködés alapja

A fehérjék szerkezetéről eleinte kialakított statikus szemlélet fokozatosan átalakult. 1959-ben Schellman és Linderstrom-Lang közzétették elméletüket a fehérjeszerkezet dinamikus voltáról. Azóta a fehérjék szerkezeti fluktuációja biztos kísérleti bizonyítást is nyert, és így az addig feltételezett merev háromdimenziós fehérjemodellt egy szintén háromdimenziós térszerkezetű, de dinamikus modell váltotta fel. És ez nem is lehet másképp. Ha elgondoljuk, hogy a globuláris szerkezetet (az ún. gombolyagot) biztosító másodlagos kötések energiája (hidrogénhidak, Van

der Waals kölcsönhatáson alapuló vonzóerők) gyakorlatilag a termikus energiával mérhető össze, akkor egyáltalán nem nehéz elképzelni, hogy ezek a kötések az állandó felszakadás és újraképződés állapotában vannak; de nincs-e ez ellentétben az enzimműködés fő követelményével, amely az aktív centrumok jól definiált térszerkezetére vonatkozik.

A kérdésnek ilyen irányú feltevése teljesen indokoltnak látszik, mivel az állandó mozgásnyüzsgés állapotában levő fehérjemodell aligha egyeztethető össze az enzimaktivitást biztosító aktív centrumok szigorú térbeliségével. Fizikai módszerekkel, főleg röntgendiffrakciós vizsgálatokkal bizonyítani lehetett, hogy a szerkezeti motilitás nem hátrányos velejárója az enzimműködésnek, hanem annak éppen egyik előfeltétele.

*Emil Fischer* nyomán szinte napjainkig azt tartották az enzimekről, hogy azért fejtenek ki bizonyos katalitikus aktivitást, mert úgy illeszkednek szubsztrátjaikba, mint a kulcs a zárba. Ezt a merev, kulcs-zár viszonyához hasonlítható enzim-szubsztrát kötődést, 1963-ban *Koshland* megkérdőjelezte. Elmélete szerint, amely a szakirodalomban „indukált illeszkedés” néven ismert, az enzim aktív centrumai mozgékonyak, s a szubsztrátmolekula kapcsolódása alakítja ki az enzimfehérje olyan térbeliségét, amely a katalízishez feltétlenül szükséges (5. ábra).



5. ábra. Az enzimműködés magyarázata az indukált (I) és a fluktuációs (II) illeszkedéssel. I.: Az A, B és C az enzim katalitikus csoportjai. II.: E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> és E<sub>3</sub> - az enzim konformációs izomérjei.

Koshland tanulmányozta az 5'-nukleotidáz enzim szubsztrátspecifitását három rokon szerkezetű molekulán; az adenin-ribóz-foszfáton, nikotinamid-ribóz-foszfáton és a ribóz-foszfáton. Az enzim hatására a cukorrész (ribóz) és a foszfátcsoport közötti kötés felszakad. Ennek a hasítási folyamatnak a sebességét mérve kiderült, hogy az adenin-ribóz-foszfát az enzim hatására kb. 125-ször, a nikotinamid-ribóz-foszfát pedig kb. 83-szor gyorsabban hasad, mint a ribóz-foszfát. Mivel a felszakadó kötés természete mindhárom vegyületnél ugyanaz, a relatív sebességértékek különbözőségéből Koshland azt a következtetést vonta le, hogy az adenin-ribóz-foszfát molekulában az adenin, a nikotinamid-ribóz-foszfátnál a nikotinamid molekularész



irányítóan hat az enzim aktív centrumaira. Ez az irányító hatás az, ami tulajdonképpen az enzim és a szubsztrátmolekula intim kapcsolódását biztosítja. Mivel a ribóz-foszfátnál egy ilyen irányító hatásért felelős molekularész nincsen jelen, az enzim katalizálta hasítás sebessége jóval kisebb lesz.

Az enzimműködésre kidolgozott másik elmélet a „fluktuációs illeszkedés” elmélete. Ez abból indul ki, hogy egy fehérjemolekula konformációja mindig különböző, egymással egyensúlyban levő állapotok között fluktuál, s ezek közül csak az egyiknél jön létre az enzim-szubsztrát kötődés. Katalitikus aktivitás csak annál a konformációs állapotnál jelentkezik, ahol az enzim és a szubsztrát pontos térbeli illeszkedése megvalósul. A szubsztrátmolekula szerepe tehát nem a katalízisnek megfelelő konformációs állapot kialakítása, amint azt Koshland feltételezte, hanem az egymással egyensúlyban levő konformációs izomerek közül annak a kiválasztása lesz, amelyik a katalízisnek megfelelő térszerkezettel rendelkezik. Mindkét elképzelésnek, amelynek alapja a fehérjemolekula szerkezeti motilitása, ma már szép kísérleti bizonyítékai is vannak.

### **A gyógyszer-receptor kölcsönhatás**

Az enzimek szerkezetének és működésének tisztázása - bár a kutatásnak ezt a fejezetét még távolról sem tekinthetjük lezártnak - a gyógyszer-enzim és ezen belül a gyógyszer-receptor kapcsolatról kialakított kép árnyaltabb értelmezését is jelentette. Amint tudjuk, a legtöbb gyógyszer a szervezetben fehérjeelemekhez kötődik. Így váltja ki a terápiás hatást és a nem mindig kívánatos mellékhatásokat. A kötődés azonban anélkül is megtörténhet, hogy annak valamilyen biológiai következménye lenne. Ez az ún. „csendes kötődés” biztosítja a gyógyszer számára annyira fontos „védettséget” a szervezetből történő gyors kiürüléssel szemben, vagy a gyógyszer idő előtti lebontását (metabolizmusát) akadályozza meg.

A „csendes kötődésben” szerepet játszó helyeket a plazmafehérjék vagy azok a különböző szöveti raktárak képezik, ahol a szervezetben a gyógyszermolekula hosszabb-rövidebb ideig tartózkodik. Innen fokozatosan felszabadulva, vagy a biológiai hatásért felelős elsődleges, vagy a mellékhatásokért felelős másodlagos receptorokon fejt ki hatását. Egy részük pedig az enzimekkel való kölcsönhatás után lebomlik, és a szervezetet elhagyja anélkül, hogy valamilyen hatást kifejtene.

A plazmafehérjék albuminfrakciójához, mint csendes kötődési helyhez kapcsolódnak a szalicilátok, barbiturátok, a fenilbutazon, a penicillinek, tetraciklinek, a kloramfenikol, sztreptomycin, acetazolamid, a zsírsavak, epesavak, bilirubin, porfirinek, a digitoxin. Az alfa-1

frakciójához a szteroid hormonok, az alfa-2-höz a koleszterol, a lipidek, egyes vitaminok, mint az A, D, K és E, a béta-2 frakciójához pedig a karotinoidok és ösztrogének kapcsolódnak. Az idegingerület mediátor anyagai (például a noradrenalin) az idegszöveti raktárakban ilyen természetű védettséget élveznek a monoaminoxidáz (MAO) enzim lebontó hatásával szemben.

A kutatások folyamán az is nyilvánvalóvá vált, hogy a receptort hordozó fehérjék és a gyógyszermolekulák között kialakuló vonzás majd kötődés mozzanatai és lefolyása a fehérjemolekula térszerkezeti stabilizálódásához hasonlítható. Ugyanazok a kötésfajták játszanak itt is szerepet, amelyek a fehérjék térszerkezetét biztosítják.

A kölcsönhatás folyamatáról, annak egyensúlyi viszonyairól kialakított különböző elképzelések közös vonása az, hogy a gyógyszermolekula és a receptor között lejátszódó reakciót reverzibilisnek, megfordíthatónak tekintik. Ez a feltételezés eleve meghatározza a gyógyszer-receptor komplex képződésben résztvevő erők nagyságát és a kialakuló kötések szilárdságát. Kevésbé lehet szó erős kémiai kötések jelenlétéről, mivel ez esetben, az állandósuló receptor elfoglaltság miatt, a lejátszódó folyamat már távolról sem lenne reverzibilis.

A biológiai hatás megjelenésében az első lépést a receptoroknak a gyógyszermolekulák által történő fokozatos megközelítése képezi. Az egymáshoz való közeledés során, mind a gyógyszermolekula, mind a receptormolekula elektronfelhői perturbálódnak és az eredeti állapotuktól teljesen eltérő elektronelosztást eredményeznek. Ennek következménye a molekulán belüli töltéseloszlás teljes megváltozása lesz, azaz a molekulán belüli pozitív és negatív elektromos töltések súlypontjai egymástól eltávolodnak. Az így kialakuló elektromos dipólusok között vonzás lép fel. A dipólus-kölcsönhatások a fizikai kémia egyik nagy fejezetét képezik, és a jól ismert van der Waals erők kategóriájába tartoznak.

### **Hidrogénhíd és kovalens kötések**

A gyógyszer-receptor komplex kialakulásában más jellegű kötések is részt vesznek. A hidrogénhíd, amely proton-donort és proton-akceptort tartalmazó partnermolekulák között alakul ki, a biológiai környezetben lezajló folyamatokban igen fontos szerepet játszik. Két oxigén-, vagy, egy oxigén- és nitrogén atomot egy hidrogénatom közvetítésével kapcsol össze. Ez stabilabb kötések eredményez, mint a van der Waals kölcsönhatások, így felszakításukhoz viszonylag tekintélyes energiára van szükség (2-5 Kcal/mól). Kialakulásának már nem előfeltétele az a szoros térbeli illeszkedés, amely a van der Waals vonzóerőkön alapuló kötések létrejöttéhez elengedhetetlenül szükséges, mert hatásuk sokkal nagyobb távolságokon is

érvényesül. Ha két szomszédos atom, melyek közt ilyen jellegű vonzás áll fenn, a köztük levő távolság kétszeresére távolodik el egymástól, a vonzási erők az eredetinek csak a negyedére csökkennek. A van der Waals kölcsönhatásoknál a vonzási erők már  $1/128$ -ad részükre esnek vissza.

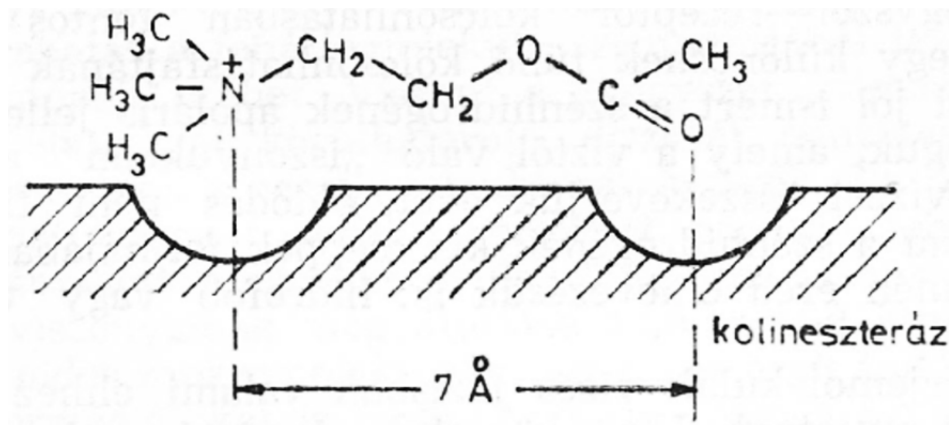
A gyógyszer-receptor komplex kialakulásában egy másik kategóriát az ionos kötések képviselnek. Ezek viszonylag szilárd kötések, de mivel a biológiai környezet nagy mennyiségű szerves iont tartalmaz, s ezáltal az ioncsere nem zárható ki, az ionkötések önmagukban nem tekinthetők permanens jellegűeknek.

A gyógyszer-receptor komplex nemcsak a résztvevő partnerek egy ponton történő kapcsolódásával alakulhat ki, hanem a partnermolekulák több ponton is kötődhetnek egymáshoz. Ha a gyógyszer és a receptor bizonyos részei között ionos kötés jön létre, míg más részei között a kölcsönös vonzás a van der Waals erők közvetítésével valósul meg, akkor ezek a két molekula egymáshoz való kötődését még hangsúlyozottabban állandósítják, szemben azzal az esettel, amikor csak az egy ponton történő kapcsolódás jönne létre.

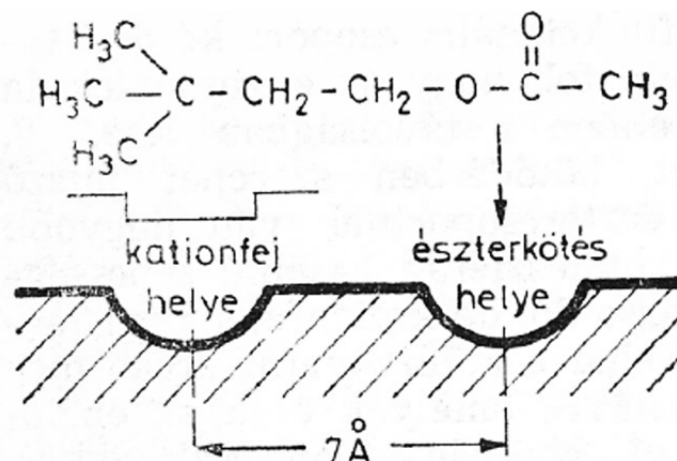
Például a későbbiekben sokszor felemlített acetilkolinmolekulában két olyan funkcionális csoport van, amely az acetilkolint bontó sajátos enzimnek, a kolineszteráznak, két pontjához történő kapcsolódását biztosítja. Az egyik a molekula kationfeje, a trimetil-ammónium csoport, a másik az észtercsoport. A kolineszteráz negatív töltésű csoportjával az acetilkolin pozitív töltésű kationfejét vonzza magához, míg az észtercsoportja az enzim észtert fogadó receptorhelyét tölti ki.

Mivel az acetilkolinban e két funkcionális csoport közötti távolság kb.  $7 \text{ \AA}$ , okkal tételezhető fel, hogy az enzimmolekula két fogadóhelye is egymástól ebben a távolságban lesz (6. ábra). Kimutatták, hogy a két, kötődésben szerepet játszó funkcionális csoport közül az észtercsoportnak van nagyobb jelentősége. Észlelték, hogy a kolineszteráz hasonló sebességgel bontja el az acetilkolinhoz hasonló, de kationfejet nem tartalmazó dimetil-butil-acetátot. Tehát a kolineszteráz olyan molekulákra is kifejtheti bontó hatását, amelyek csak az enzim észtertfogadó helyét foglalják el. Nyilvánvalóan csak akkor, ha a szubsztrátmolekulák egy észtercsoportot (általában acetátot) tartalmaznak. Az enzim bontó hatásának határt szab az észterhez kapcsolódó alkillánc hossza. Amilyen mértékben ez a szénatomokból felépülő lánc hosszabbodik, olyan mértékben csökken a kolineszteráznak a vizsgált vegyülettel szembeni hatékonysága. Ez azt jelenti, hogy különböző szerkezetű acetátok esetén a bomlás ecetsavra és a megfelelő alkoholra

annál kisebb mértékben valósul meg, minél hosszabb az alkilánc. Az eddig tárgyalt kötések mindegyike a gyógyszer-receptor asszociációnak, mint folyamatnak a megfordíthatóságát biztosítja. Ami azt jelenti, hogy a gyógyszermolekula egy adott idő eltelte után elhagyja a receptort. Amennyiben a két partner molekula (gyógyszer és receptor) kovalens kötéssel kapcsolódik egymáshoz, akkor a köztük létrejövő kapcsolat irreverzibilis. Kovalens kötésben az atomok egy vagy több elektronpár közvetítésével alakítanak ki tartós kötődést. Egy ilyen kötés felszakításához szükséges energia már jóval túlhaladja azt az energiamennyiséget, amely az eddig tárgyalt kötések felbontásához kellett. Például a szén-szén kovalens kötés felszakításához 83 Kcal/mol, a nitrogén-nitrogén esetén 50 Kcal/mol energiára van szükség. Hasonlítsuk össze ezeket az értékeket a van der Waals kölcsönhatásokon alapuló kötések néhány száz cal/mol-nyi energiatartalmával!



6. ábra. Az acetilkolin molekula és a bontását katalizáló enzim (kolinszteráz) aktív centrumai



7. ábra. A kolinszteráz az acetilkolinhoz hasonló szerkezetű dimetil-butilacetát molekula bomlását is katalizálja. A dimetil-butilacetát csak egy ponton kapcsolódhat az enzim felületéhez.

Az emberi vagy állati szervezetben kovalens kötéssel, az ún. enzimbenítők kapcsolódnak a megfelelő enzimekhez, s ezzel azok katalitikus aktivitását irreverzibilisen megszüntetik. Ennek tipikus esetét az alkil-foszfátok körébe tartozó inszekticidek (például paraoxon) képezik, amelyeknek hatására a kolinszteráz teljesen elveszti azt a képességet, hogy az acetilkolint ecetsavra és kolinra bontsa. Ezért ezek a vegyszerek az emberi szervezetben mindig idegméregként hatnak. Az általuk okozott mérgezés egyik gyógyszeres ellenszere a pralidoxin, amely hatását úgy fejt ki, hogy reaktiválja a kolinszterázt.

Kovalens kötések alakulnak ki a nehézfémionok (például az ólom és higany) és a fehérjemolekulák szulfhidril (-SH) csoportjai között is. E funkcionális csoportok jelenléte főleg az egyes dehidrogénező enzimeknél vagy fehérjeszerkezetű hormonoknál alapvető jelentőségű. Nehézfémionokkal való kötődésük az őket hordozó fehérje biológiai aktivitását számolja fel.

A gyógyszer-receptor kölcsönhatásban fontos szerepe van még egy különösnek tűnő kölcsönhatásfajtának is. Mindenki által jól ismert a szénhidrogének apoláris jellege, az a tulajdonságuk, amely a víztől való „iszonyukban” nyilvánul meg. Ha vízzel összekeverjük őket, oldódás nem figyelhető meg, hanem a szénhidrogének kis cseppek formájában különválnak. Innen ered elnevezésük is: hidrofób vagy víztaszító anyagok.

A fehérjemolekulák vizes fázisban valami ehhez hasonló viselkedést mutatnak. Vizes közegben olyan térszerkezet kialakítására törekszenek, amelyben a hidrofób tulajdonságokat mutató oldalláncok térbelileg egymáshoz közel kerülnek. Igyekeznek a külső, vizes fázistól elkülönülni úgy, hogy a vele kialakított érintkezési felületük minél kisebb legyen. Az apoláris

oldalláncok között így létrejövő kölcsönhatásokat az anyag hidrofobicitása, a víztől való iszonya fogja a leghűbben tükrözni.

A globuláris fehérjékben a nem poláris oldalláncok inkább a molekula belső terében, ún. magjában találhatók, míg a külső felületen főleg a poláris csoportokat hordozó oldalláncok fordulnak elő. Lényegében a „hasonló hasonlót old” elve érvényesül. A poláris fázis felé a molekula a poláris oldalláncával orientálódik, míg az apoláris molekularészek ettől a fázistól igyekeznek minél jobban elkülönülni.

### **A gyógyszer-receptor komplex kialakulását befolyásoló tényezők**

Miután áttekintettük azokat a vonzási erőket, amelyek a gyógyszermolekulának a receptorokhoz történő kötődésében szerepet játszanak, vizsgáljuk meg részletesebben, hogyan is indukálódik maga a biológiai válasz.

A biológiai válasz megjelenésében az első lépés a célszerv vagy szövet receptor populációjának a gyógyszermolekula általi megközelítése, amelynek során a fellépő kölcsönhatások miatt a „partnerek” (gyógyszermolekula és receptormolekula) térszerkezete módosul. Nemcsak az eredetitől eltérő konformációs állapot jön létre, hanem a fehérjemolekula töltéseloszlása is megváltozik. Ha elgondoljuk, hogy egy viszonylag kis molekulásúlyú gyógyszer (300-400) egy makromolekuláris, több tízezernyi molekulásúlyú fehérjéhez kapcsolódik, akkor ez az egymásra hatás a fehérjemolekula szempontjából teljesen elhanyagolhatónak tűnhet. Viszont a gyógyszer „támadása” a fehérjemolekula jól körülhatárolt, diszkrét pontjaira irányul; azokra, amelyek a receptorstruktúrát képezik. Ez pedig mélyreható változásokat okoz a receptort hordozó fehérjében is. A megtámadott fehérjemolekula töltéseloszlásának és konformációs viszonyainak megváltozása nem marad kihatás nélkül a szomszédos makromolekulákra sem, így azok töltésviszonyait és konformációjukat is megváltoztatja. Vagyis az egyik molekulán kiváltott primer deformáció az egymással szomszédos makromolekulákon tovaterjed. Mivel a megváltozott térszerkezetű fehérjében az aktív centrumok szterikus elhelyezkedése most már nem felel meg a biokémiai reakcióhoz szükséges szterikus követelményeknek, az enzimfehérje katalitikus aktivitása lecsökken, esetleg meg is szűnik. Ez azt jelenti, hogy a katalizált biokémiai folyamat leáll. Leegyszerűsítve azt is

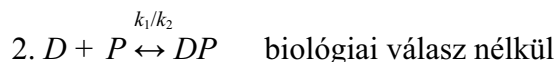
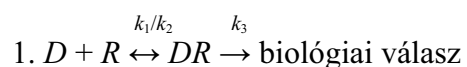
mondhatjuk, hogy a gyógyszer és a sejtekben fellelhető receptorstruktúra kapcsolata lesz a meghatározója a szövetek vagy szervek funkcióinak, serkenti vagy gátolja azok működését.

Már az eddig vázoltak alapján körvonalazni lehet a farmakológiai válasz megjelenésének főbb mozzanatait:

- először lejátszódik a gyógyszermolekula és az élő szövetet alkotó makromolekulák kapcsolódása,

- ezt követően, ez a jellegében átmeneti kötődés a receptort hordozó szövet vagy szerv biológiai működésében észlelhető változást okoz. Ez a farmakológiai válasz.

Tehát a farmakológiai válasz az a minőségi tényező, amely a gyógyszer-receptor egymáshoz való kötődését megkülönbözteti a gyógyszermolekula és a megfelelő receptort nem tartalmazó fehérjemolekula biológiai hatást nem eredményező kapcsolatától. A kétfajta kötődés közötti alapvető különbség a következő formában fejezhető ki:



ahol:  $D$ : gyógyszermolekula,  $R$ : receptor,  $P$ : receptort nem tartalmazó fehérje,  $DR$ : gyógyszer-receptor komplex,  $DP$ : gyógyszer-fehérje komplex (koncentrációkban kifejezve),  $k_1$ ,  $k_2$  és  $k_3$  a reakciósebességeket meghatározó állandók.

A  $k_1/k_2$  hányados értékéből a  $DR$  komplex egyensúlyi állapotára következtethetünk. Ha ez a hányados nagy, akkor a folyamat jobbra, a  $DR$  komplex képződésének irányában van eltolva, azaz a képződött komplex stabilitása nagy. Ha a fenti hányados kicsi, akkor ez azt jelenti, hogy a már kialakult  $DR$  komplex disszociációs (elbomlási) készsége nagy, vagyis az egyensúlyi folyamat balra tolódik el. Ilyenkor a gyógyszer receptorhoz viszonyított affinitása jelentéktelen, tehát gyakorlatilag a komplexképződés alig megy végbe. Mivel a  $k_1/k_2$  hányados a gyógyszermolekula receptorhoz való ragaszkodását tükrözi, ezért affinitási állandónak is nevezik.

A gyógyszer belső vagy specifikus aktivitását a  $k_3$  állandó jellemzi. Ez a kiváltott farmakológiai válaszra vonatkozik, és azt fejezi ki, hogy az elérhető maximális affinitás mellett, milyen erősségű biológiai hatás váltható ki. Ha egy vizsgált vegyület affinitása a receptorokhoz nagy, de specifikus aktivitással nem rendelkezik, akkor biológiai választ a kötődés eredményeként még akkor sem észlelünk, ha a gyógyszer molekulái minden lehetséges receptort

elfoglalnak. Ilyenkor a  $k_3$  egyenlő zéróval, és ez tulajdonképpen a második egyenletnek felel meg (csendes kötődés).

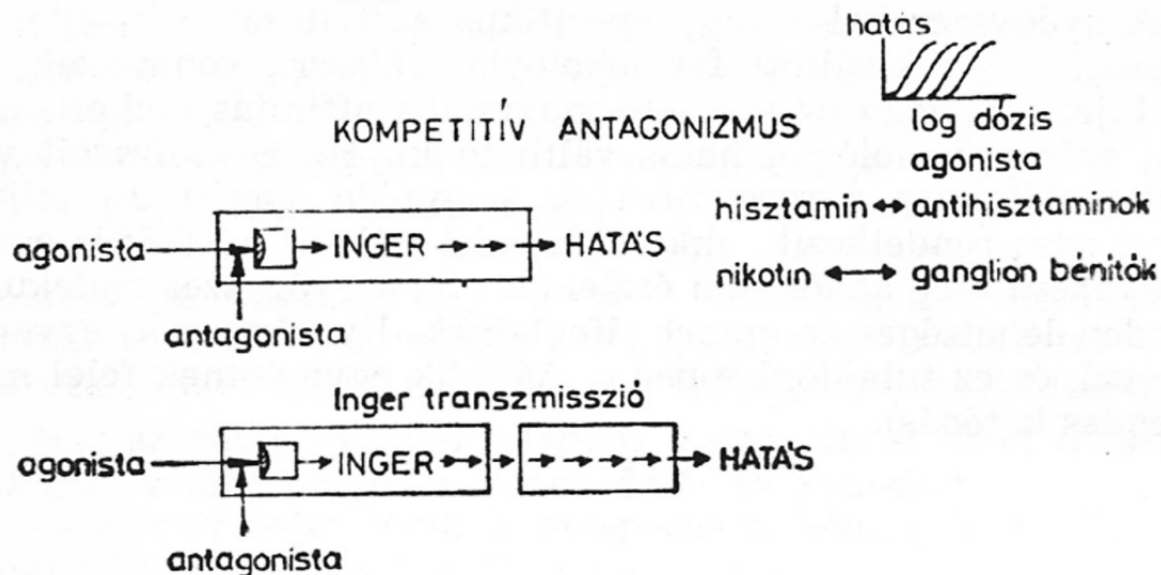
### **Agonisták, kompetitív és nem kompetitív antagonisták**

A biológiailag aktív vegyületek, tehát, a gyógyszerek is, a megfelelő receptorokon kifejtett hatásukat tekintve három osztályba sorolhatók: agonisták, kompetitív és nem kompetitív antagonisták és parciális agonisták.

Agonistának tekinthető egy olyan biogén hatóanyag vagy gyógyszer, amely receptorához kötődve, egy pozitív eseménysorozatot indít el a receptorokat tartalmazó szövet vagy szervműködésében. Az eseménysorozatot külsőleg mint a farmakológiai választ észleljük. A „pozitív” jelző ez esetben azt jelenti, hogy az agonista a kívánt hatást fejt ki.

Kompetitív antagonistának általában az olyan anyagot nevezzük, amely úgy kapcsolódik a receptorokhoz, hogy azon nem indít el farmakológiai választ. Ezek szerint egy agonista kompetitív antagonistája az olyan gyógyszerként alkalmazott vegyület lesz, amely az agonista receptorához kötődve meggátolja azt, hogy az agonista saját receptorához hozzáférjen. Ezzel az agonista hatására beálló, esetleg nemkívánatos folyamatok végbemenetelét gátolhatjuk. Természetesen a gátlás feltétele az, hogy a közös receptorért folytatott versengést (kompetíciót) az antagonistista „nyerje” meg, tehát gyorsabban és erősebben kötődjön a receptorhoz, mint az agonista. A kompetitív antagonizmussal értelmezhető többek között a szulfamidok és az antihisztamin típusú gyógyszerek hatásmechanizmusa, amelyekről már szót ejtettünk. Amint azt a későbbiekben látni fogjuk, még nagyon sok gyógyszer hatékonyságát „okozza” e kompetitív gátló hatás.





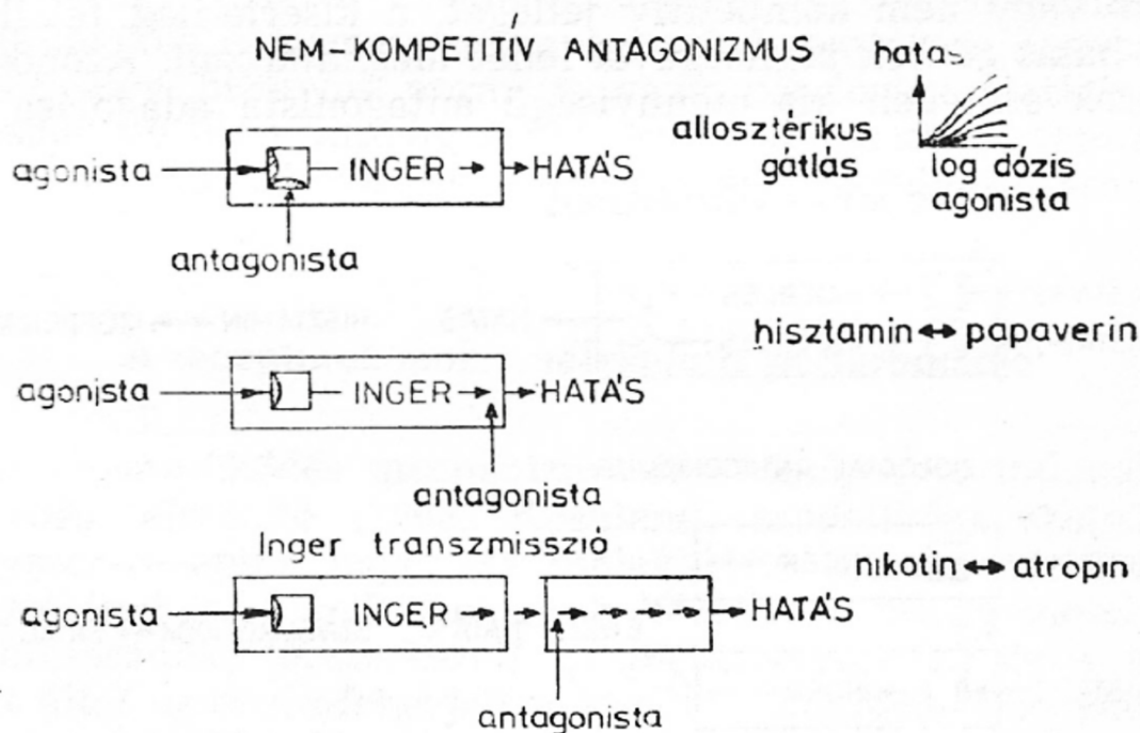
8. ábra. Kompetitív antagonizmus

Az eddigiekből világosan következik a kompetitív ágensek szerkezeti hasonlósága. Vagyis egy kompetitív antagonistá gyógyszer szerkezete mindig hasonló az agonista felépítéséhez (a szulfonamidok a PABA-hoz, az antihisztaminok a hisztaminhoz), mivel mindkettő receptorai közősek. Közős receptorai vannak a vitaminoknak és az antivitaminoknak, a neurotranszmittereknek és azok blokkolóinak vagy az aldosteronnak és hatásait antagonizáló szpironolaktonnak (bizonyos szív-, vese- és májbetegségek esetén a fokozottan termelődő aldosteron hormon magas vérnyomást és vizenyőt okoz. Ennek hatásos ellenszere a szpironolakton).

A nem kompetitív antagonizmusra az, jellemző, hogy az agonista és a receptor kapcsolódása nem gátolt, tehát az antagonistá nem az agonista receptorhoz való kötődését akadályozza. Az ilyen típusú gyógyszerek hatásukat úgy fejtik ki, hogy az agonista által kiváltott ingersorozat valamelyik későbbi lépését befolyásolják. A nem kompetitív antagonizmus esetén tehát a két bioaktív anyagnak nincs közős receptora, ezért sem molekulaszerkezeti sem térszerkezeti hasonlóságot nem mutatnak.

Ezzel a típusú antagonizmussal magyarázható a papaverin görcsoldó (szpaszmolitikus) hatása, amellyel az egymástól szerkezetileg eltérő gyógyszerek vagy metabolitok görcsokozó hatását antagonizálja. A papaverin a paraszimpatikus idegrendszert izgató acetilkolin és a szimpatikus idegrendszert ingerlő noradrenalin, szerotonin, dopamin, hisztamin hatásait egyaránt

antagonizálja. Ez a nem specifikus görcsoldó képesség arra enged következtetni, hogy hatását nem az ideg ingerület átvivő anyagait (neurotranszmittereit) fogadó receptorok elfoglalásával fejtí ki, hanem a szpaszmozgón (görcsokozó) hatásért felelős biokémiai folyamatok valamelyikébe avatkozik be (9. ábra).

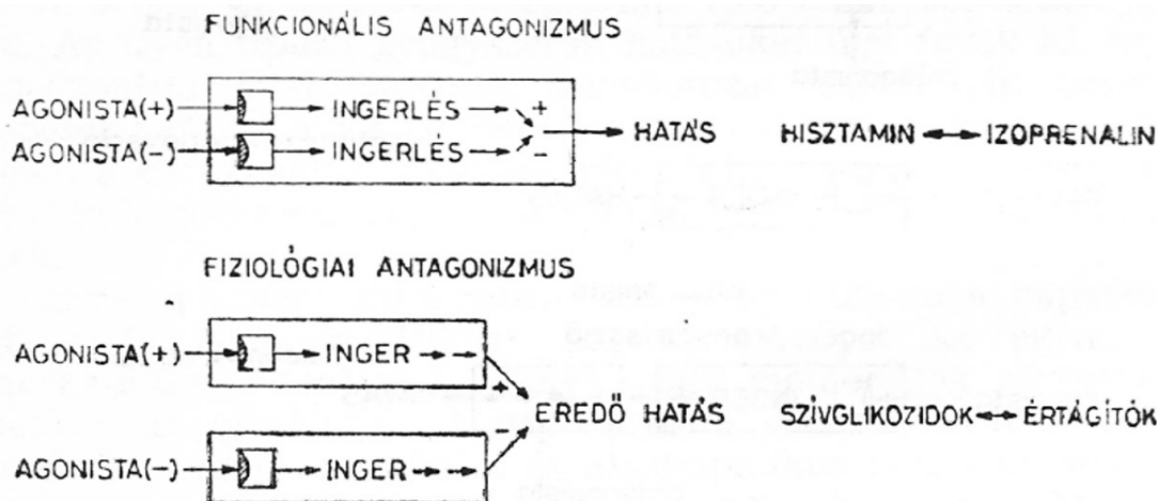


9. ábra. Nem kompetitív antagonizmus

Bizonyos körülmények között a nem kompetitív antagonisták úgy is hathatnak, hogy a receptort hordozó fehérjemolekulák konformációját változtatják meg. Ezzel a receptor „topográfiáját” olyan térbeli formába kényszerítik, hogy az agonista kötődése lehetetlenné válik. Ez a gátlásforma az enzimeknél megfigyelt ún. „allosterikus inaktiválással” egyenértékű, és azt jelenti, hogy a fehérje nem aktív helyeihez - vagyis nem a tulajdonképpeni receptorhoz - kötődő ágens az enzimfehérje aktív centrumainak sztereokémiáját olyan irányba befolyásolja, hogy a szubsztrát kapcsolódása az aktív pontokhoz lehetetlenné válik. Ezzel a mechanizmussal antagonizálja a naloxon a legismertebb kábító hatású fájdalomcsillapítót, a morfin.

Az antagonizmus speciális eseteit képviselik a funkcionális és fiziológiai antagonizmusok. Amikor két agonista egyidejűleg ugyanarra a célsejtre fejtí ki ellentétes irányú hatását, akkor funkcionális antagonizmusról beszélünk. Ennek egyik klasszikus példája a hisztamin és egyes

antihisztaminikus görcsoldók között fennálló antagonizmus. A hisztamin a simaizmok, és így a légzőcső kontrakcióját váltja ki. A görcsoldó szerek ezzel szemben a simaizomzat elernyedését okozzák, vagyis a légzőcső tágításához vezetnek. Mivel mindkét típusú gyógyszernek külön-külön megvan a jellegzetes kompetitív antagonistája, ezért tiszta agonistáknak tekinthetők, azaz egymáshoz való viszonyuk nem egyenértékű a kompetitív antagonizmussal (10. ábra).



10. ábra. Funkcionális és fiziológiai antagonizmus

Egy másik esetben a két agonista nem ugyanarra a célsejtre vagy szövetre fejt ki hatását, hanem különbözőkre. Az észlelt eredő hatás a két agonista ellentétes hatásainak összegeződéséből jön létre. Ezt a típusú antagonizmust fiziológiai antagonizmusnak is nevezik. Egyik legjellemzőbb példáját a szívglükozidoknak és az értágítóknak a keringési rendszerben kifejtett ellentétes hatásai adják. A szívglükozidok a szívteljesítményt hatásosan növelik, amelynek következtében a keringési rendszerbe pumpált vér térfogata és így az ereket feszítő nyomás is, a normálisnál nagyobb lesz. Viszont a vérnyomás bizonyos értéken felüli tartós megemelkedése a szervezet számára káros. Ezért ha a szívglükozidokkal párhuzamosan értágítókat juttatunk a szervezetbe, akkor ezek sajátos hatásuk révén az erek belső kaliberét növelik, s így közvetve az érfalakra feszülő nyomást mérsékelik. Tehát a szívműködés glükozidokkal való serkentése (ezt követeli meg sokszor a terápiás cél) nem jár együtt a vérnyomás tartós emelkedésével.

Egy gyógyszer hatásmechanizmusát az antagonizmus kompetitív vagy nem kompetitív jelleget, a kísérletileg felállított dózis-hatás görbék segítségével lehet meghatározni. Azonos receptorok esetében kis mennyiségű antagonistá adagolása egy biológiai rendszerben, csak az

antagonista-receptor kötődés valószínűségét csökkenti. Ezért amíg az antagonista koncentrációja kicsi, az agonista által kiváltott hatás maximumában nem áll be csökkenés. A felvett dózis-hatás görbék mind meredekségükben mind alakjukban teljesen hasonlóak (8. ábra), csak az antagonista koncentrációjának a növekedésével az abszcisszán párhuzamosan eltolódnak. Ha az antagonista meghalad egy adott értéket, a görbe meredeksége csökkenni kezd, vagyis a kiváltott maximális hatás kisebb lesz. Ez azt jelenti, hogy az antagonista ekkor már a maximális hatás kiváltásához szükséges legkisebb számú receptorpopulációt elfoglalta. A maximális hatás azonban visszaállítható, ha az agonista koncentrációját növeljük. Ez a megfordíthatóság azt jelenti, hogy a közös receptoron „kompetíció” van az agonista és az antagonista között, tehát a hatásmechanizmus kompetitív antagonizmus.

A nem kompetitív antagonizmusnál, a dózis-hatás görbék teljesen eltérően viselkednek (9. ábra). A különböző antagonista koncentrációnál felvett görbék már nem mozdulnak el párhuzamosan az abszcissa tengelyén, és nem mutatják ugyanazt a maximális biológiai hatásértéket sem, hanem az antagonista koncentrációjának a növekedésével ezek a hatásértékek állandóan csökkennek. A görbékből következtetni lehet arra, hogy az antagonista nem ugyanahhoz a receptorhoz kötődik, mint az agonista, hanem az agonista által kezdeményezett ingerfolyamat valamelyik későbbi lépését gátolja. Tehát a mechanizmus nem kompetitív antagonizmus. Ezeknek az aránylag komplikáltnak tűnő, de logikus hatásmechanizmusoknak a tisztázása nagyon lényeges. Egy bizonyos normális vagy patológiás életfolyamat megismerése után, mindig a helyesen értelmezett hatásmechanizmus teremt lehetőséget a gyógyszeres befolyásolásra!

### **A receptorok makromolekuláris perturbációja**

Az enzimműködés mechanizmusára kidolgozott indukált illeszkedés elmélete (1963, Koshland) modellként szolgált a gyógyszer-receptor kapcsolat molekuláris szinten történő értelmezésénél is. A hatvanas évek közepén a fehérjemolekulák flexibilitásának, térszerkezeti „képlékenységének” és a szubsztrát által az enzimfehérjében kiváltott konformációs változásoknak az analógiájára megszületett a receptorok makromolekuláris perturbációs elmélete.

Eszerint a gyógyszer a receptorral olyan komplexet alakít ki, amely a receptorstruktúrát magába foglaló „befogó” fehérjemolekula térszerkezetét eltorzítja. Az asszociáció következtében a receptorfehérje, nyugalmi állapotától eltérő konformációjú, aktív állapotba kerül. Ez azt jelenti,

hogy a kötődés után az aktiválódott fehérje már egy jól meghatározott fajlagossággal rendelkező enzimként viselkedik. A perturbációs elmélet feltételezi, hogy a receptorfehérje több konformációs állapotban létezhet, azonban ezek közül csak az egyik az „aktív” állapot. Csak ez rendelkezik olyan képességgel, hogy a szervezetben lejátszódó kémiai reakciók valamelyikét katalizálja.

A makromolekuláris perturbációval nemcsak a kompetitív, hanem a parciális antagonizmus is minden nehézség nélkül értelmezhető. Ez elmélet szerint, kompetitív antagonistáknak tekinthetők azok a gyógyszerek, amelyek a receptorokhoz történő kötődéskor a katalízis szempontjából hatástalan inaktív állapotot hoznak létre. A kompetitív antagonistával való kötődés tehát a fehérjemolekula nem specifikus perturbációjának is tekinthető.

A parciális antagonisták a receptorral képzett asszociációjuk során a receptorfehérjével két olyan, egymással egyensúlyban levő térszerkezeti állapotot alakítanak ki, amelyek közül csak az egyik aktív. Ez azt jelenti, hogy az elérhető maximális hatás is „behatárolódik”. Míg a „tisztá” agonisták esetén a két térszerkezet közötti egyensúly gyakorlatilag teljesen az aktív állapotnak megfelelő irányba tolódik el, addig a parciális agonistáknál nincs szélsőséges irányú eltolódás. Ennek következtében az enzimreakció sebessége lecsökken, kevesebb „termék” képződik. Az észlelt farmakológiai válasz az agonisták által kiváltható maximálisnak csak a töredéke lesz.

A perturbációs elméletet a paraszimpatikus és szimpatikus idegrendszer működésében központi szerepet betöltő kémiai neurotranszmitterek (az idegingerület kémiai átvivő anyagai) és a megfelelő kolinerg és adrenerg receptorok között lejátszódó folyamatok tanulmányozása alapján dolgozták ki.

### **Az ingerátvitel kémiai hordozói**

Milyen folyamatok biztosítják az ingerületnek az idegroston történő továbbítódását? Mi az, ami az információ átvitelét, az idegvégződést az effektorsejttől elválasztó, szinapszison biztosítja?

Egy kémiai ingerátvivő anyag létezésére először 1921-ben *Otto Loewi*, a későbbi Nobel-díjas fiziológus híres kísérlete hívta fel a tudományos világ érdeklődését. Loewi fiziológiai konyhasóoldattal feltöltött békaszívet elektromos ingerléssel megállított, azaz a szívösszehúzódásokat megszüntette. Ha ezt a sóoldatot egy másik békaszívbe áramoltatta át, érdekes módon az a bolygóideg ingerlése nélkül is megállt. Ebből logikusan arra következtetett, hogy az ingerlés során egy olyan anyag keletkezett, amely a nem ingerelt békaszívet is

megállította. Erről, az általa vágúszanyagnak nevezett anyagról hamarosan kiderült, hogy az nem más, mint az acetilkolin.

Az ingerátvitel kémiai hordozójának a felfedezése és magának a mechanizmusnak a feltárása rendkívüli távlatokat nyitott nemcsak a fiziológiai, hanem a szorosabb értelemben vett gyógyszerkutatás előtt is. Felvillantotta az ingerátvitel gyógyszeres úton való szabályozásának a lehetőségét, és ezzel az akaratunktól független autonóm idegrendszer által irányított szervek működésének gyógyszeres szabályozását.

Ha a megismert szerkezetű neurotranszmitterhez hasonló szerkezetű anyagokat szintetizálnak és biológiailag kipróbálnak, akkor vagy az ingerátvitel megakadályozására, vagy az ingerületvezetés sebességének szabályozására nyílik lehetőség. Ezeket az elgondolásokat a gyakorlatba csak akkor lehetett átültetni amikor az ingerátvitel mechanizmusát részleteiben is sikerült tisztázni.

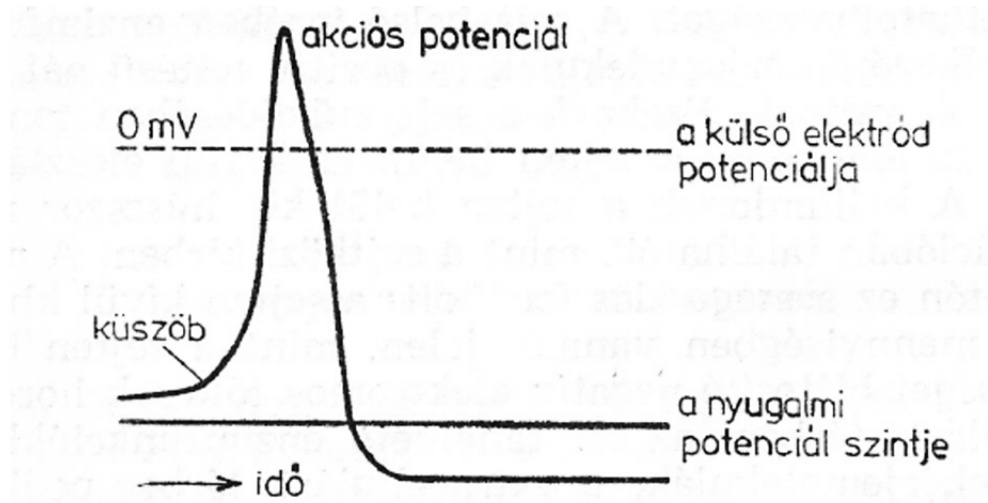
Mint ismeretes, a sejtet az őt körülvevő folyadéktértől, a környezetétől, a sejthártya (sejtmembrán) választja el. E sejtmembránnak egyik alapvető tulajdonsága a permeabilitása vagyis az a képessége, hogy a nagy molekulású fehérjéket nem engedi át, de a kis molekulású ionok számára biztosítja az áthatolhatóságot. A sejt belső terében enzimekkel rendelkező fehérjemolekulák és pozitív töltésű nátrium- és káliumionok vannak. Ezeknek a sejt működésében fontos szerepet játszó ionoknak, a sejten belüli és kívüli eloszlásuk különbözik. A káliumionok a sejten belül kb. hússzor nagyobb koncentrációban találhatók, mint a sejtközi térben. A nátriumionok esetén ez a megoszlás fordított: a sejten kívül kb. tízszer nagyobb mennyiségben vannak jelen, mint a sejten belül. A semlegességet biztosító negatív elektromos töltések hordozói az intracelluláris térben, az ott fellelhető enzimekkel rendelkező fehérjemolekulák, az extracelluláris térben pedig a klorid- és bikarbonátionok.

A nátrium- és káliumionoknak ez az egyenlőtlen megoszlása első pillantásra meglepő, mivel kiegyenlítődésüknek a sejtmembrán nem állja útját. Erre kielégítő magyarázat még nincs!

Feltételezik, hogy a nátriumionok állandó távoltartását a sejt belső terétől egy, a pumpa működéséhez hasonló mechanizmus biztosítja (nátriumpumpa), és így az intracelluláris térben a káliumionok halmozódnak fel. Az egyenlőtlen töltéseloszlás a sejtmembrán külső és belső része között elektromos feszültséget okoz, amelyet - mivel a sejt nyugalmi állapotára jellemző - nyugalmi feszültségnek vagy potenciálnak neveznek. Ennek nagysága kb. 60-90 mV, és előjele

olyan, hogy a membrán belső felülete negatív, a külső pedig pozitív. Állandóságát az említett „nátriumpumpa” biztosítja.

Ha külső inger éri a sejtmembránt, akkor a külső és belső felületei között fennálló nyugalmi feszültség csökkenni kezd. Annál inkább, minél erősebb az inger. A feszültség csökkenésére a magyarázat kézenfekvő: a sejt belseje a beáramló nátriumionoknak köszönhetően fokozatosan pozitív előjelű lesz, tehát a nyugalmi feszültséggel ellentétes előjelű feszültség jelenik meg. Ha a külső inger megszűnik, a sejt visszaállítja kezdeti egyensúlyi állapotát. Ez a következőképpen játszódik le: az intracelluláris térbe került nátriumionok nagy részét a nátriumpumpa kiszivattyúzza (a „pumpa”, amely az ingerlés során leállt, újra működni kezd), és a sejtől eltávozott káliumionok pedig visszatérnek, vagyis visszaáll az eredeti ingerlés előtti állapot. A nyugalmi feszültségnek az inger hatására bekövetkező időleges letörését - a sejt belső polaritásának a megváltozását - depolarizációnak, a nyugalmi viszonyok helyreállítását repolarizációnak nevezik.



11. ábra. Az idegsejt akciós potenciáljának lefutása

Vizsgáljuk meg, hogyan játszódnak le ezek a folyamatok a paraszimpatikus idegrendszerben, ahol az idegingerület kémiai átvivő anyaga az acetilkolin. Előbb azonban tekintsük át általában a vegetatív idegrendszer működését:

A szervezet nem akaratlagos idegrendszere kétirányúan hat belső szerveinkre, azok kettős beidegzés alatt állnak. A paraszimpatikus beidegzésre fokozódik az emésztőrendszer működése, de lassul a szív működés, a vérkeringés és a légzés, míg a szimpatikus beidegzés növeli a keringést, javítja a szív, az izmok és az agy vérellátását, de ugyanakkor a gyomor és bélműködést

lassítja. A szimpatikus hatás tehát mozgósítólag hat szervezetünkre, a paraszimpatikus hatás ezzel szemben a szervezet tartalékainak a feltöltését eredményezi.

A vegetatív idegrendszer működése a köztiagy egyik része, a látótelep (talamusz) alatt található agyállomány, a hipotalamusz irányító hatása alatt áll. Itt van a víz- és a sóháztartás központja, az itt található sejtcsoportoktól, azok működésétől függ az éhség és jóllakottság érzete, döntő szerepe van a nemi tevékenység szabályozásában, valamint a dühkitörés létrehozásában. Azonban a vegetatív idegrendszer nem is annyira független a tudati tevékenységtől, mint ahogy az a közvetlen elnevezéséből - autonóm idegrendszer - adódna. A tudati tevékenységet érő megterhelések, ha nem is közvetlenül, de hatnak rája. Ez abból fakad, hogy a hipotalamusz szoros kapcsolatban van az ősi agykéreggel, a limbikus kéreggel és az agykéreg a kapcsolat révén hat a vegetatív funkciókra. Ez utóbbiak visszahatnak a kéregre, befolyásolhatják annak működését.

A vegetatív idegrendszer paraszimpatikus része a köztiagy, nyúltagy és a gerincagy ágyéki részéből ered, a szimpatikus része pedig a mellkasi és ágyéki gerincagy mellső gyökeiből. Paraszimpatikus ingerlésre - amely a vérnyomás és a testhőmérséklet süllyedésében, a pupillák szűkítésében, a nyálmirigyek fokozott működésében és az anyagcsere-folyamatok felgyorsulásában nyilvánul meg - a megfelelő idegvégződésen acetilkolin szabadul fel, ezért a vegetatív idegrendszernek ezt a részét még kolinergiás rendszernek is nevezzük. A szimpatikus hatásra a vérnyomás és a pulzus emelkedik, illetve felgyorsul, a légzés szaporább lesz, de ugyanakkor a béltónus lecsökken. Az idegvégződésen noradrenalin áramlik ki, ezért ezt a rendszert noradrenergiás, vagy csak egyszerűen adrenergiás rendszernek is nevezik.

Az idegingerület az idegpályák bonyolult láncolatán halad át mindaddig, amíg a célszervhez jut. Egyik idegsejtről a másikra „átugorva” az idegrostokat összefogó ideggócokba érkeznek. Az ideggócok utáni posztganglionáris rostok már a végrehajtásért felelős effektor sejteket hálózák be, amelyek az impulzus vétele után a megfelelő hatást kifejtik. Ilyen lehet például az érfalak simaizomzatának összehúzódása a szimpatikus ingerlés hatására. Az idegsejtek bármennyire is hosszúak, mégis egymástól elkülönített egységnek tekinthetők, amelyeken az impulzus végigfut. Az ingerület átvitel az idegnyúlványok találkozásánál, a szinapszisoknál, főleg kémiai úton valósul meg. A szinaptikus érintkezés előtti nyúlványban (a két szomszédos nyúlvány közti távolság 100-300 Å-re tehető) olyan kémiai anyag tárolódik, amely az ingerület hatására felszabadul, a szinaptikus résen áthalad és a rés utáni posztszinaptikus nyúlványban ingerületet



kelt. Az ingerátvitel jellegzetessége az, hogy mindig egyirányú. A kolinerg rendszernél az acetilkolin az átvivő ingeranyag, az adrenerg rendszernél pedig a noradrenalin.

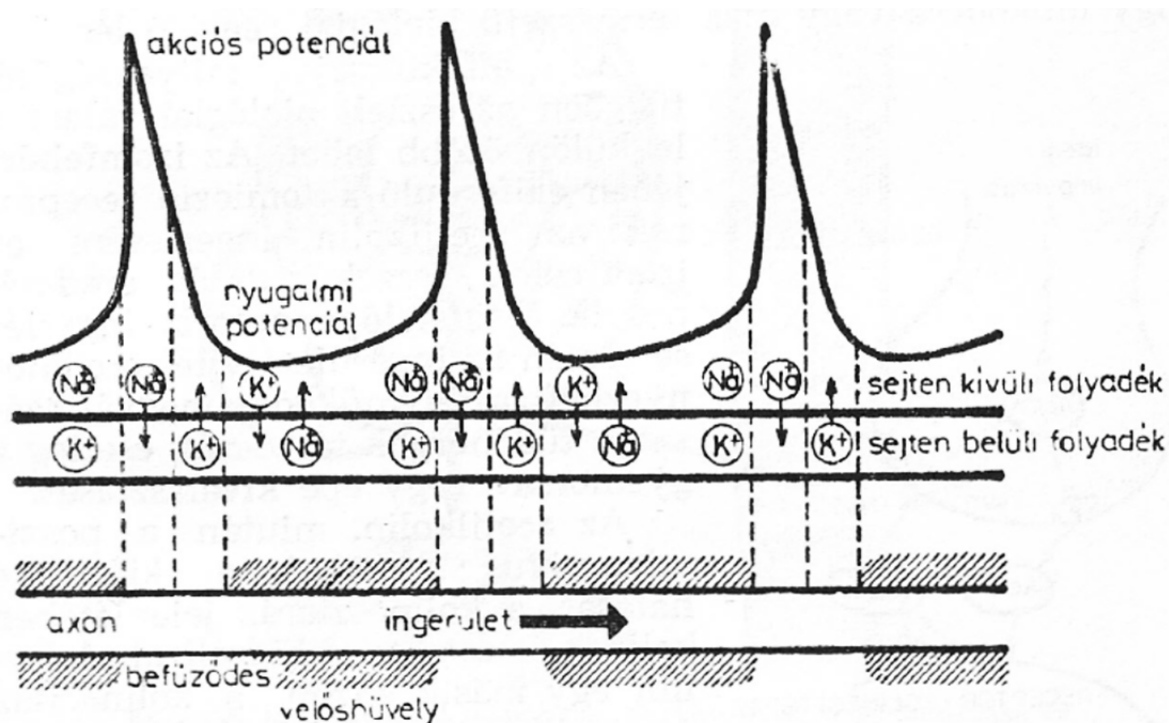
Egyes szerveink, mint például a szem, nyálmirigyek, tüdő, vesék, belek, hólyag mindkét rendszer beidegzése alatt állnak, s e kettős beidegzés az adott szerv működését antagónisztikusan befolyásolja. Például a hörgőkre kifejtett paraszimpatikus hatásra a hörgők összehúzódnak, a szimpatikusra pedig kitágulnak. Ez az antagónizálás azonban nem általánosítható az összes szervekre. Többek közt azért nem, mert a két kontroll nem ugyanazzal a súllyal jelentkezik. Az ütőerekben például a szimpatikus kontroll van túlsúlyban, de ez nem kizárólagos, viszont a szívkamrák összehúzóódásának az ereje kizárólag csak a szimpatikus rendszertől függ.

A belső szerveink működését nemcsak a vegetatív idegrendszer, hanem a vele szoros kapcsolatban álló hormonális rendszer is szabályozza. A vegetatív idegrendszer a belső elválasztású endokrin mirigyek által termelt hormonokkal együttesen fenntartja szervezetünk belső állandóságát, amely Claude Bernard szavaival élve: „a szabad és független lét első feltétele”. Ezek után nézzük meg, hogyan játszódik le a kolinerg rendszerben az ingerület-levezetés:

Az acetilkolin az idegsejt megfelelő kolinerg receptoraihoz kötődve, a membrán felületén található 3-8 Å-nyi pórusok 40 Å-nyire történő kitágulását idézi elő, s így a sejthártya átjárhatóságát alapvetően megnöveli. Azt a mechanizmust, amely megváltoztatja a membrán áteresztőképességét, és lehetővé teszi az extracelluláris tér nátriumionjainak a bevándorlását, még nem ismerjük. Feltételezhető, amint már az előbb említettük, hogy a nátriumpumpa működése szünetel, vagy legalábbis a megnövekedett pórusnyílások ellenében már nem tudja kiszivattyúzni a bekerült nátriumionokat.

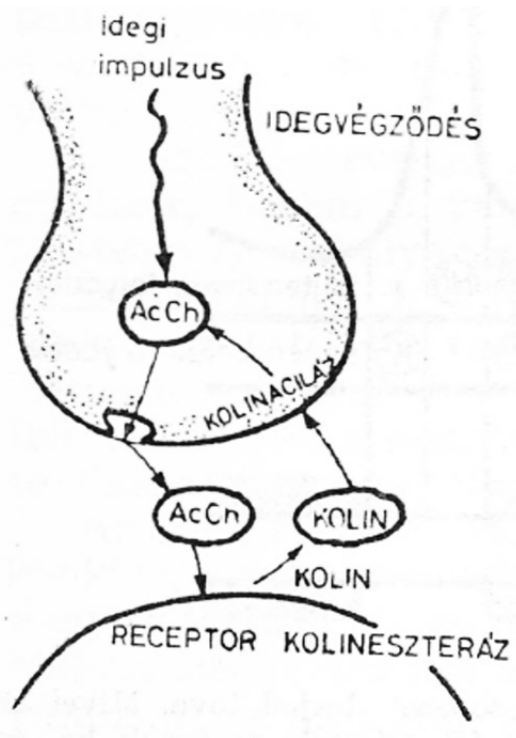
A kitágult pórusokon tehát megindul a nátriumionok beáramlása a sejtbe, és így az eredeti Na/K egyensúly felborul. A lezajló ioncserét elektrofiziológiai módszerekkel követni lehetett. Mérték a membrán elektromos ellenállását nyugalmi és ingerelt állapotban. Amíg nyugalmi állapotban az ellenállásra elég nagy értéket kaptak (kb. 4000 ohm/cm<sup>2</sup>), addig ingerléskor ez az érték nagyon leesett (40 ohm/cm<sup>2</sup>). Az áteresztőképesség növekedése csak nagyon rövid ideig tart, valószínű, az acetilkolint bontó kolineszteráz enzim jelenléte miatt. Egy kolineszteráz-molekula a másodperc ezredrésze alatt kb. 300 acetilkolin-molekulát inaktivál, vagyis a permeabilitásnövekedés még ennél is rövidebb ideig tart. Azt, hogy milyen mértékű ez a beáramlás, azt jól szemlélteti az a tény, hogy kb. 1 acetilkolin molekula 40 000 nátriumion

belépését váltja ki. A külső ingert érzékelő sejtek kapcsolatban vannak más idegsejtekkel és azok nyúlványaival, az idegrostokkal. Mivel az idegnyúlványokat szintén sejthártya veszi körül, ez teljes hosszában ingerelhető lesz. Ha az érzékszetteknek az inger hatására bekövetkező feszültségváltozása elér egy bizonyos küszöbértéket, a vele kapcsolatban levő idegrost membránján levő nyugalmi potenciál teljesen megszűnik. Néhány ezredmásodpercre az idegrost belseje, amely nyugalmi állapotában negatív potenciálon van, pozitív töltésűvé válik. A feszültségi viszonyoknak ezt a pillanatnyi megfordulását akciós potenciálnak nevezzük. Ez az idegroston végigfut és a rost hosszanti részeinek ingerületét váltja ki. Az akciós potenciál az idegvégződéseken található szinaptikus vezikulumokban (hólyagokban) raktározott acetilkolint felszabadítja, amely azután áthalad a szinaptikus résen és az effektorsejt receptor struktúrájához, az ún. posztszinaptikus membrán receptoraihoz kapcsolódik. Az ingerület továbbterjedése az effektorsejtekben (pl. az izomsejteken) hasonló módon történik. Az odajutott acetilkolin a receptort hordozó fehérjemolekula konformációs viszonyait teljesen felforgatja, és így közvetve a sejthártya Na- és K-ionokkal szembeni permeabilitását is megváltoztatja. A kiváltott ingerület akciós potenciál formájában mint bioáram végigszalad az effektorsejten. A sejten belüli alaposan megváltozott töltésviszonyok nem maradnak kihatás nélkül az itt található enzim funkciójú fehérjék működésére sem, azokra aktiválólólag hatnak. Ennek következménye valamilyen mozgás (izom-összehúzódás), belső elválasztású mirigy működése vagy más természetű biológiai reakció lesz.



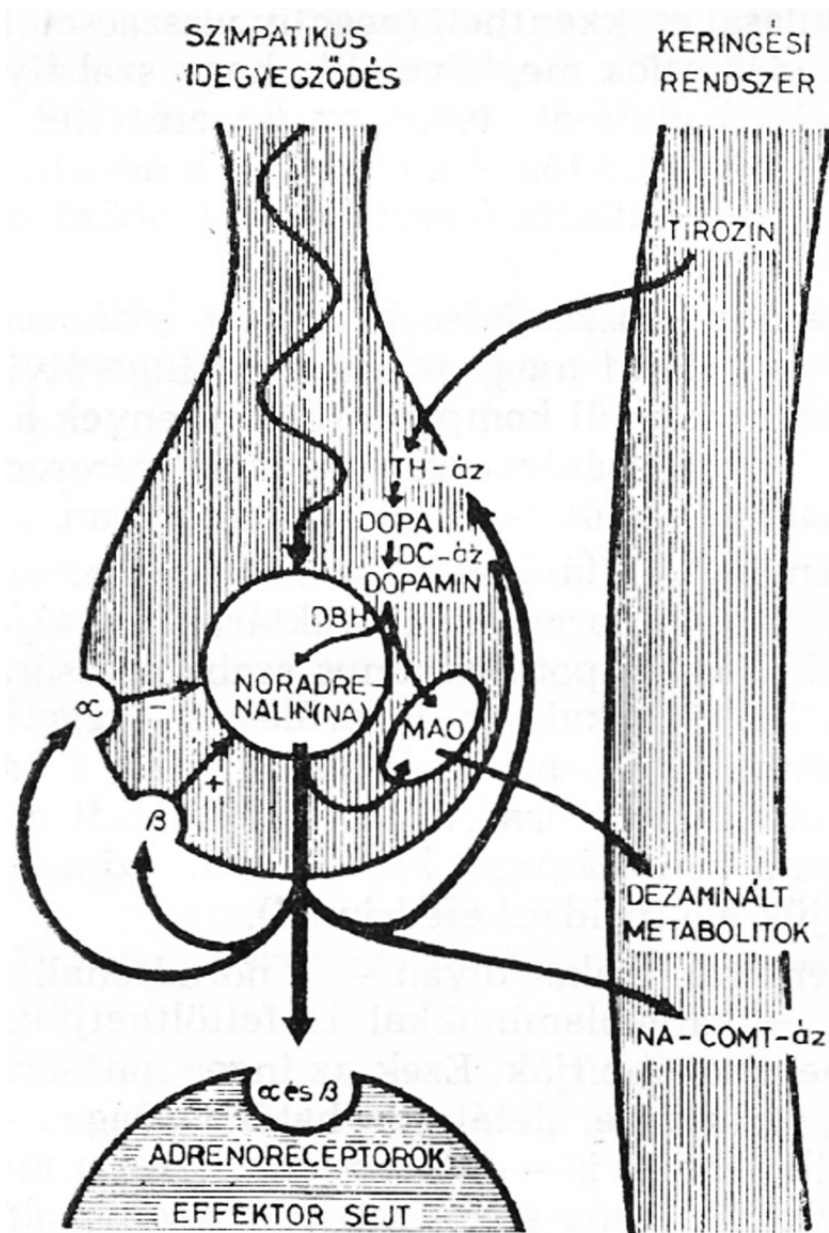
12. ábra. Az ingerület mint akciós potenciál sorozat terjed tova. Mivel az idegnyúlványok membránját burkoló velőshüvely jól szigetel, az ionok be- és kilépése csak a helyenkénti megszakadásoknál (befűződések) megy végbe. Az ingerület befűződésről-befűződésre „ugorva” terjed tova.

Az effektorsejt milyenségétől függően az észlelt biológiai válasz a legkülönbözőbb lehet. Az izomfeszítésben előforduló aktomiozin receptorok az acetilkolin ingerlésére az izomrostok összehúzódását eredményezik. Megfelelő receptorok ingerlése esetén az ingerület átvitel eredményezheti a szív működés megváltozását, a tüdőhörgők tágulását, esetleg a gyomorsav vagy epe kiválasztását. Az acetilkolin, miután a posztzinaptikus membránon kifejtette hatását, a kolineszteráz jelenlétében kolinra és ecetsavra hidrolizál. A kolin egy másik enzim, a kolinaciláz az acetilkoenzim-A jelenlétében visszaészterezi acetilkolinná, amely ezt követően a szinaptikus vezikulumokban elraktározódik.



13. ábra. Kolinerg transzmisszió

A szimpatikus idegrendszerben az ingerület továbbítódása a noradrenalin közvetítésével megy végbe. Elektronmikroszkópos vizsgálatokkal kimutatták, hogy a szimpatikus idegek faágyszerűen szétágazó idegvégződéseiben nagy mennyiségű noradrenalin található (0,03-0,15 ezredmilliméter átmérőjű hólyagban), de noradrenalin tárolódik a központi idegrendszer sejtjeiben is. Az ingerület közlése az effektorsejttel a kolinerg transzmisszióhoz hasonlóan játszódik le, vagyis úgy, hogy a noradrenalin, miután találkozik az effektorsejttel, annak megfelelő receptoraival - az ún. adrenorreceptorokkal -, kiváltja azok ingerületet (14. ábra). Például a simaizmok receptorainak ingerlése az izmok összehúzódásához vezet.



14. ábra. A noradrenalin szintézise, raktározása, felszabadulása és metabolizmusa a szimpatikus idegvégződéseken. DC-áz: dopa dekarboxiláz; TR-áz: tirozin hidroxiláz; DBR: dopamin béta hidroxiláz; MAO: monoamino-oxidáz; COMT-áz: katekol O-metiltransferáz

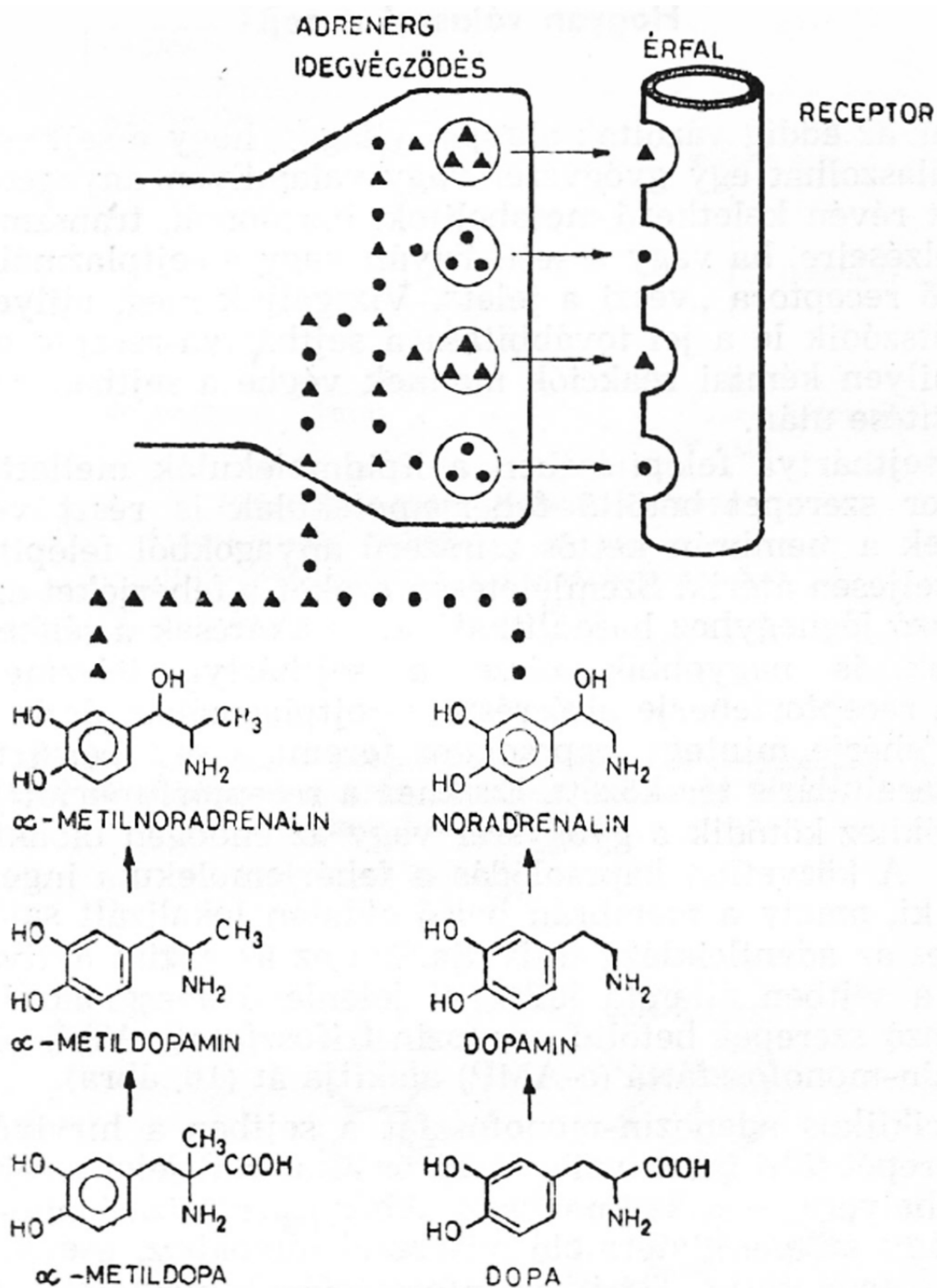
A noradrenalin hatástalanítását, akárcsak az acetilkolinét, enzimek végzik el. Egyrészt a katekolamin-metiltransferáz (COMT) másrészt a mitokondriumokban található monoaminooxidáz (MAO). A COMT a noradrenalint a fenilgyűrűjén található hidroxilcsoportján a megfelelő metoxi-származékká metilezi, míg a MAO az aminocsoportján oxidálja. Mindkét esetben az ingerületátvitel számára közömbös anyagok keletkeznek. A szimpatikus

idegvégződésen felszabaduló noradrenalin nemcsak az effektorsejt adrenoreceptoraira, hanem a preszinaptikus (a szinaptikus rés előtti) idegvégződésen található receptorokra is hathat. Ezeknek ingerlésével vagy a noradrenalin további kiáramlását növelheti (pozitív visszacsatolás), vagy annak felszabadulását csökkentheti (negatív visszacsatolás). Amennyiben a terápiás célok megkövetelik, hogy szabályozzuk a noradrenalin felszabadulását, tehát az ingerátvitel intenzitását (másképp a szimpatikus tónust), ezt a célt a noradrenalint bontó vagy bioszintézisét katalizáló enzimek különböző mértékű gátlásával lehet elérni.

A noradrenalin bioszintézise bonyolult enzimreakciók sorozatán keresztül valósul meg, és maga az ingerátvitel is a szinaptikus résen rendkívül komplex. Ezek a tények a szimpatikus idegrendszer szabályozására számos gyógyszeresen végrehajtható beavatkozási lehetőséget rejtenek magukban.

A MAO enzim bénításával a noradrenalin elbontását gátolhatjuk meg, így a noradrenalin-raktárak teltsége fokozható (MAO-bénítók). A szimpatikus tónus szabályozására egy másik lehetőség az, hogy azokat az ingerülettől független plazmaraktárakat stimuláljuk, amelyek noradrenalint tartalmaznak. E plazmaraktárakból a noradrenalin kiáramlását mesterségesen bevitt, szimpatikus hatásokat kiváltó ún. szimpatomimetikumokkal segítjük elő (például efedrinnel).

Az adrenerg raktárakat olyan - a noradrenalin szerkezetéhez hasonló - katekolaminokkal is feltölthetjük, melyek az ingerületet nem továbbítják. Ezek az inger hatására ugyan felszabadulnak, de az ingerület átvitel hatékonysága - és így maga a szimpatikus hatás is - kisebb lesz. Ezzel a mechanizmussal magyarázható a dopa szerkezetéhez hasonló alfametil-dopa hatása (15. ábra). Amíg a noradrenalin bonyolult bioszintézisében a dopából noradrenalin képződik, addig a mesterségesen bevitt alfametil-dopából alfametil-noradrenalin keletkezik. Ez utóbbi lényegesen kevésbé ingerli a fogadó adrenoreceptorokat.



15. ábra. Az alfa-metil-dopa hatásmechanizmusa

Úgy is mondhatjuk, hogy az alfametil-noradrenalin a noradrenalin hatását mintegy „felhígítja”.

Az ingerátvitel mechanizmusát tanulmányozva arra a kérdésre még nem válaszoltunk, hogy hogyan zajlik le a jel továbbítása az adrenerg receptorok közvetítésével a sejt belsejébe, és milyen kémiai átalakulások következtében jelentkezik a biológiai válasz? E kérdés általános megfogalmazása:

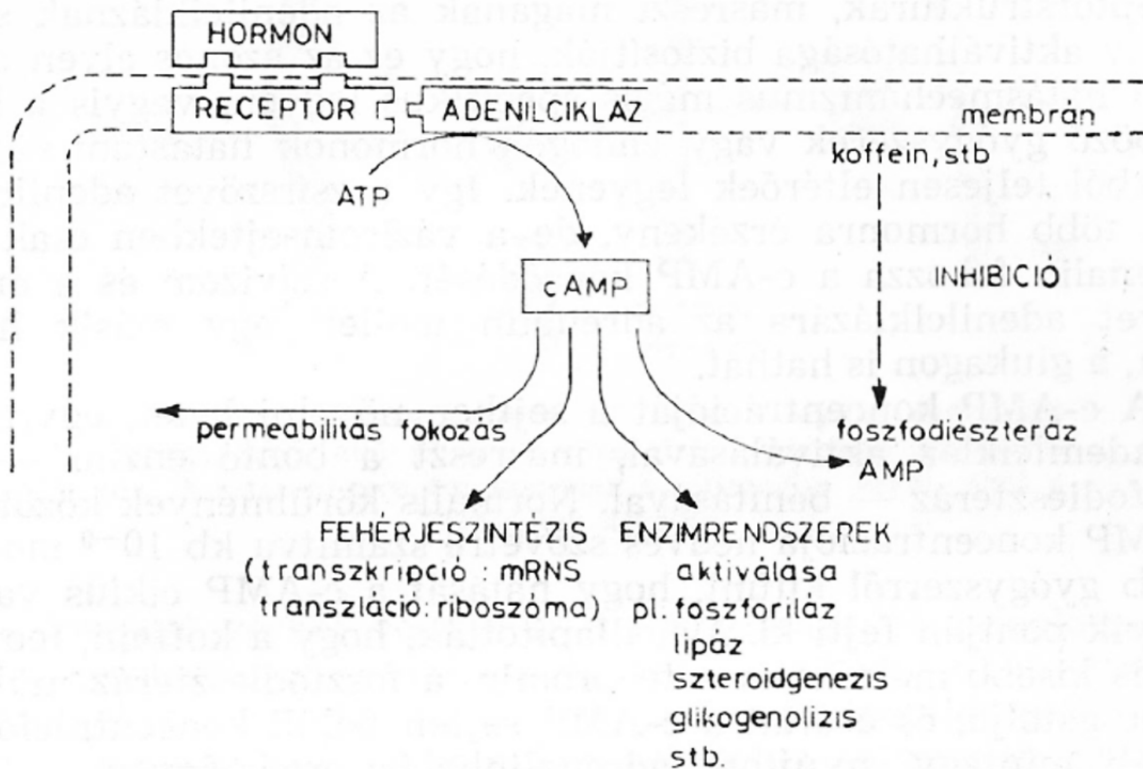
### **Hogyan válaszol a sejt?**

Már az eddig vázoltak alapján világos, hogy a sejt csak akkor válaszolhat egy gyógyszer vagy valamilyen anyagszere-folyamat révén keletkező metabolitok, hormonok, transzmitterek stb. jelzéseire, ha vagy a sejthártyán vagy a sejtplazmában jelenlevő receptora „veszi a jelet”. Vizsgáljuk meg, milyen módon játszódik le a jel továbbítása a sejthártya-receptorok esetén, milyen kémiai reakciók mennek végbe a sejtben az inger közvetítése után.

A sejthártya felépítésében a lipidmolekulák mellett olyan receptor szerepet betöltő fehérjemolekulák is részt vesznek, amelyek a membrán kettős zsírszerű anyagokból felépített rétegét teljesen átérlik. Szemleletesen ezeket a fehérjéket az óceánon úszó jéghegyhez hasonlíthatjuk, és akárcsak a jéghegynek, ezeknek is nagyobbik része a sejthártya felszíne alatt van: a receptorfehérje alsó része a sejtplazmában úszik. A receptorfehérje mintegy kapcsolatot teremt a sejt belső tere és az extracelluláris tér között. Ezekhez a receptorfunkciót betöltő fehérjékhez kötődik a gyógyszer vagy az endogén bioaktív vegyület. A közvetlen kapcsolódás a fehérjemolekula ingerületét váltja ki, amely a membrán belső oldalán lokalizált sajátos enzim az adenilciklázot aktiválja. Ha ez az enzim aktiválódik, akkor a sejtben állandó jelleggel jelenlevő energiahordozó és raktározó szerepet betöltő adenosin-trifoszfátot (ATP) ciklikus adenosin-monofoszfáttá (c-AMP) alakítja át (16. ábra).

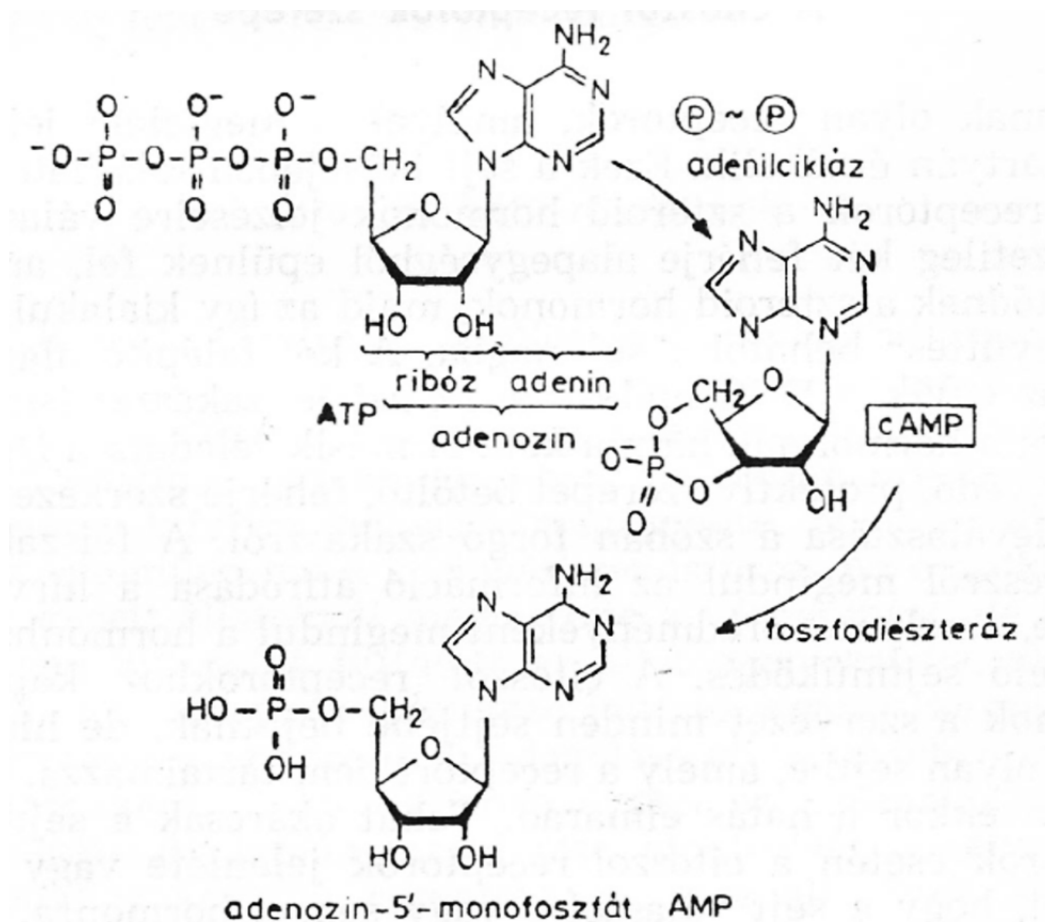
A ciklikus adenosin-monofoszfát a sejtben a hírvivő, postás szerepét tölti be, mivel a receptor által vett jelet a sejt megfelelő helyére - a sejtmagba, a fehérjeszintetizáló apparátushoz, vagy az energiatermelő mitokondriumokhoz, esetleg máshová - továbbítja. Tehát az információnak megfelelő sejtműködés a c-AMP közvetítésével valósul meg. Hatása csak addig érvényesül, ameddig a sejtben jelen van. Kikapcsolásáról egy másik enzim a ciklikus foszfo-dieszteráz (c-PDE) gondoskodik, amely a c-AMP gyűrűs szerkezetének felszámolásával a c-AMP-t adenosin-monofoszfáttá alakítja át (17. ábra).





16. ábra. Hormon kötődése a receptorhoz aktiválja az adenilciklázt amely az ATP-t c-AMP-vá alakítja. A c-AMP különböző bonyolult biokémiai mechanizmusokat befolyásol.

Ennek a mechanizmusnak egyetemes jelleget *E. Sutherland* Nobel-díjas amerikai hormonkutató és munkatársai ismerték fel. Megállapították, hogy miután az ingerület a sejt belsejét elérte, a jel minden esetben azonos módon továbbíródik. De ez az egyetemesség csak a sejthártyájukban receptort hordozó sejtek esetén általános érvényű! Egyrészt a különböző összetételű receptorstruktúrák, másrészt magának az adenilcikláznak szelektív aktiválhatósága biztosítják, hogy ez az azonos elven alapuló hatásmechanizmus mégis specifikus legyen, vagyis a különböző gyógyszerek vagy endogén hormonok hatástani szempontból teljesen eltérőek legyenek. Így a zsírszövet adenilcikláza több hormonra érzékeny, de a vázizomsejtekben csak az adrenalin fokozza a c-AMP képződését. A szívizom és a májszövet adenilciklázára az adrenalin mellett egy másik hormon, a glukagon is hathat.



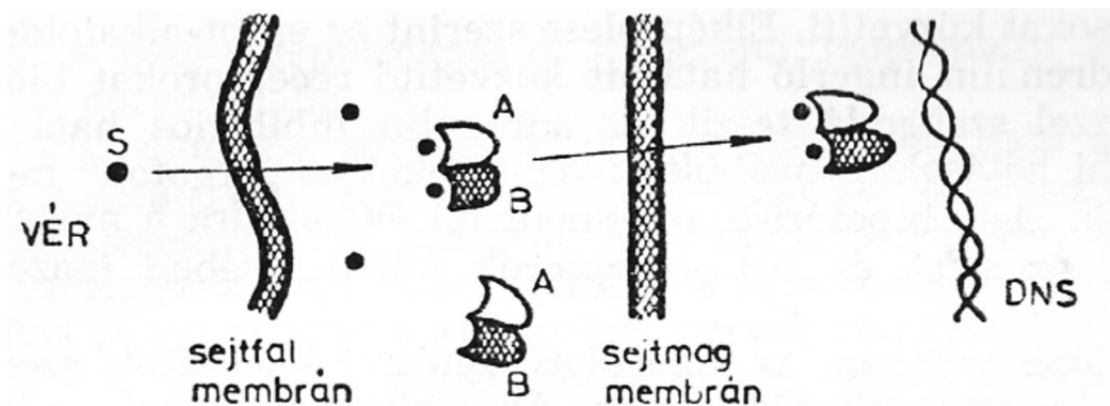
17. ábra. Az ATP enzimatis leomlása AMP-évé a c-AMP közvetítésével.

A c-AMP koncentrációját a sejtben növelni lehet, egyrészt az adenilcikláz aktiválásával, másrészt a bontó enzim - a foszfodiészteráz - bénításával. Normális körülmények között a c-AMP koncentrációja nedves szövetre számítva kb.  $10^{-9}$  mol/g. Több gyógyszerről kitűnt, hogy hatását a c-AMP ciklus valamelyik pontján fejt ki. Megállapítottak, hogy a koffein, teofilin és kisebb mértékben a teobromin, a foszfodiészteráz működését gátolja, és ezáltal a c-AMP sejtben belüli koncentrációját növeli, mintegy „nyújtott” adrenalinhatást eredményez.

### A citoszol receptorok szerepe

Vannak olyan receptorok, amelyek a megfelelő jelet nem a sejtthártyán érzékelik. Ezek a sejt belsejében található ún. citoszol receptorok a szteroid hormonok jelzéseire válaszolnak. Szerkezetileg két fehérje alapegységből épülnek fel, amelyekhez kötődnek a szteroid hormonok, majd az így kialakult „szerkezetegyüttes” behatol a sejtmagba. A két felépítő alapegység közül az egyik a DNS molekulának azt a szakaszát ismeri fel, amelyre a hormonnak hatnia kell. A

másik feladata a DNS molekulát védő, protektív szerepet betöltő, fehérje szerkezetű hisztonok leválasztása a szóban forgó szakasról. A felszabadított DNS részről megindul az információ átíródása a hírvivő m-RNS-re, amelynek eredményeként megindul a hormonhatásnak megfelelő sejtműködés. A citoszol receptorokhoz kapcsolódó hormonok a szervezet minden sejtjébe bejutnak, de hiába kerülnek olyan sejtbe, amely a receptort nem tartalmazza. Természetesen ekkor a hatás elmarad. Tehát akárcsak a sejthártya-receptorok esetén a citoszol receptorok jelenléte vagy hiánya dönti el, hogy a sejt válaszol-e vagy sem a hormonra.



18. ábra. A szteroid hormon (S) bejut a sejtbe, ahol a két alapegységből álló (A és B) citoszol receptorokhoz kapcsolódik. A szteroid-receptor komplex a sejtmagba kerül, ahol a DNS-hez kötődik.

Citoszol receptorok közvetítésével valósul meg a tesztoszteron férfihormon anabolikus hatása. A tesztoszteront a prosztata a keringő vérből veszi fel. A prosztata sejtek citoplazmájában a tesztoszteron, egyik származékává, dihidro-tesztoszteronná alakul, s ez pedig egy fehérje- vagy polipeptid molekulával komplexet alkot. Ez a komplex behatol a sejtmagba, ahol az öröklődési információt tartalmazó kromatin anyaghoz (DNShez) kapcsolódik. Az előbb vázolt mechanizmus szerint, hatására megkezdődik az m-RNS szintézise, ennek közvetítésével pedig egy új fehérjeszintézis indul meg.

### Alfa- és béta-receptorok

1897-ben Dale, mint a „Wellcome Company” kutatólaboratóriumainak munkatársa, az autonóm idegrendszer anatómiájával és fiziológiájával foglalkozott. Kísérleti állatokon vizsgálva az adrenalin és az anyarozsban előforduló ergotalkaloidok vérnyomásra kifejtett hatásait, megfigyelte, hogy az adrenalin nem egyértelműen hat a keringési rendszerre. Az ergotkivonattal nem kezelt állatoknál megnövelte a vérnyomást, de ha előzőleg ilyen kivonatot juttatott az állat

szervezetébe, akkor az adrenalin hatása éppen ellenkező lett; az ergotos kezelés után mért vérnyomás az adrenalin adagolása következtében meglepő módon csökkent. Dale, 1906-ban éppen az adrenalin e hatástani vizsgálatai alapján megalkotta hipotézisét, amely szerint az adrenalint kétfajta receptor típus érzékeli. Ezek közül az egyik az ingerlő (excitációs), a vérnyomás emelkedését kiváltó, a másik a gátló (inhibíciós), a vérnyomás süllyedését okozó hatásokat közvetíti. Elképzelése szerint az ergot-alkaloidok csak az adrenalin ingerlő hatásait közvetítő receptorokat blokálik, és ezzel szabaddá teszik az adrenalin inhibíciós hatásait. Ez utóbbi hatásokat továbbító receptorokat az „ergotok” nem blokálik. Dale hipotézise, majdnem fél évszázadra a megalkotása után, az alfa- és béta-receptorok felfedezésében igazolást is nyert.

Előbb azonban, az ingerületvezetésről kialakított szemleletben alapvető változás állt be. Az a hipotézis, amely szerint az idegingerület hordozó anyaga a szinaptikus résen az adrenalin volna, *U. S. Euler* Nobel-díjas kutató munkásságával megdőlt. Euler a negyvenes évek közepén kimutatta, hogy a szimpatikus ingerlést az idegvégződésről az effektor sejtre szállító anyag nem az addig annak vélt adrenalin, hanem inkább a hozzá szerkezetileg nagyon hasonló, csupán egy metilcsoporttal szegényebb noradrenalin. E két ingeranyaggal folytatott hatástani vizsgálatok egyértelműen bizonyították az őket fogadó receptorstruktúra differenciált jellegét, vagyis azt, hogy külön-külön, egymástól eltérő szimpatikus hatásokat közvetítenek.

Dale hipotézise az ingerlő és gátló effektusokat továbbító receptorokról 1906-ban született meg. Ezután még negyvenkét évnek kellett elteltie ahhoz, hogy 1948-ban Ahlquist újra megfogalmazza az adrenerg receptorok osztályozásának kritériumait. Kezdetben fenntartásokkal kezelt, de ma már egyöntetűen elfogadott elméletét, az *American Journal of Physiology* 1948-as évfolyamában publikálta. Közleménye még napjainkban is állandóan idézett forrásmunka. Az általa bevezetett alfa és béta-receptorok fogalmával már könnyen magyarázhatóvá vált az adrenalin ellentétes hatásokat kiváltó viselkedése.

### **Ahlquist választóvonal**

Ahlquist, különböző szervek szimpatomimetikus aminokkal szembeni érzékenységet vizsgálva, éles határvonalat húzott az alfa- és béta-receptorok közé. A szimpatomimetikus aminok, mint nevük is mutatja, a szervezetben olyan biológiai hatásokat váltanak ki, mint magának a szimpatikus idegnek az ingerlése, azaz ezt az ingerlést „mímelik”, utánozzák. Ahlquist alfa-„csoportba” sorolja azokat a receptorokat, amelyek ingerérzékenysége adrenalin >

noradrenalin > izoprenalin sorrendben csökken. A béta-receptoroknál ez a sorrend: izoprenalin > adrenalin > noradrenalin.

Ahlquist elmélete alapján az alfa-receptorokon ható szimpatikus ingeranyagok mindig serkentő hatásúak és főleg a simaizmok összehúzódását okozzák. Kivételt képez a bélizomzat amelyet elernyesztenek. Ezzel szemben a béta-receptorokra ható specifikus ingeranyagok a különböző szervek relaxációját eredményezik: az érfalak, a méh, a hörgők izomzatát elernyesztik. Kivételt csak a szív béta-receptorai képeznek, amelyek ingerlése a szív működést serkenti.

Az izoprenalin az adrenalinhoz hasonló szintetikus származék. Mint a béta-receptorok sajátos ingeranyaga, főleg állatkísérletekben kerül felhasználásra.

Az adrenalin mint az alfa-receptorok legerősebb ingeranyaga, a béta-receptorokat sem hanyagolja el. E kettősségével, vagyis azzal, hogy az alfa- és béta-receptorokat majdnem ugyanolyan mértékben ingerli, magyarázható Dale klasszikus kísérlete, az adrenalin excitációs és inhibíciós hatásairól. Ahlquist és Dale receptorai között párhuzam vonható: az ahlquisti alfa-receptorok Dale excitációs, a béta-receptorok Dale inhibíciós receptorainak felelnek meg. A szimpatikus ingeranyagoknak az alfa- és béta-receptorokon közvetített hatásait az alábbi táblázat foglalja össze:

3. Táblázat

Ingeranyag:	Noradrenalin	Adrenalin	Izoprenalin
	↓	↓	↓
Receptor:	Alfa-receptorok	↔	Béta-receptorok
Hatás:	Kontrakció:		Relaxáció:
	Érfal-izomzat		Érfal-izomzat
	Méhizomzat		Méhizomzat
	Pislogóhártya (macskán)		Hörgők izomzata
	Lép sima izomzat		Bélizomzat
	Pupillatágulás		Szíven kiváltott
	Bélizomzat elernyedése		pozitív krono- és inotrop hatás

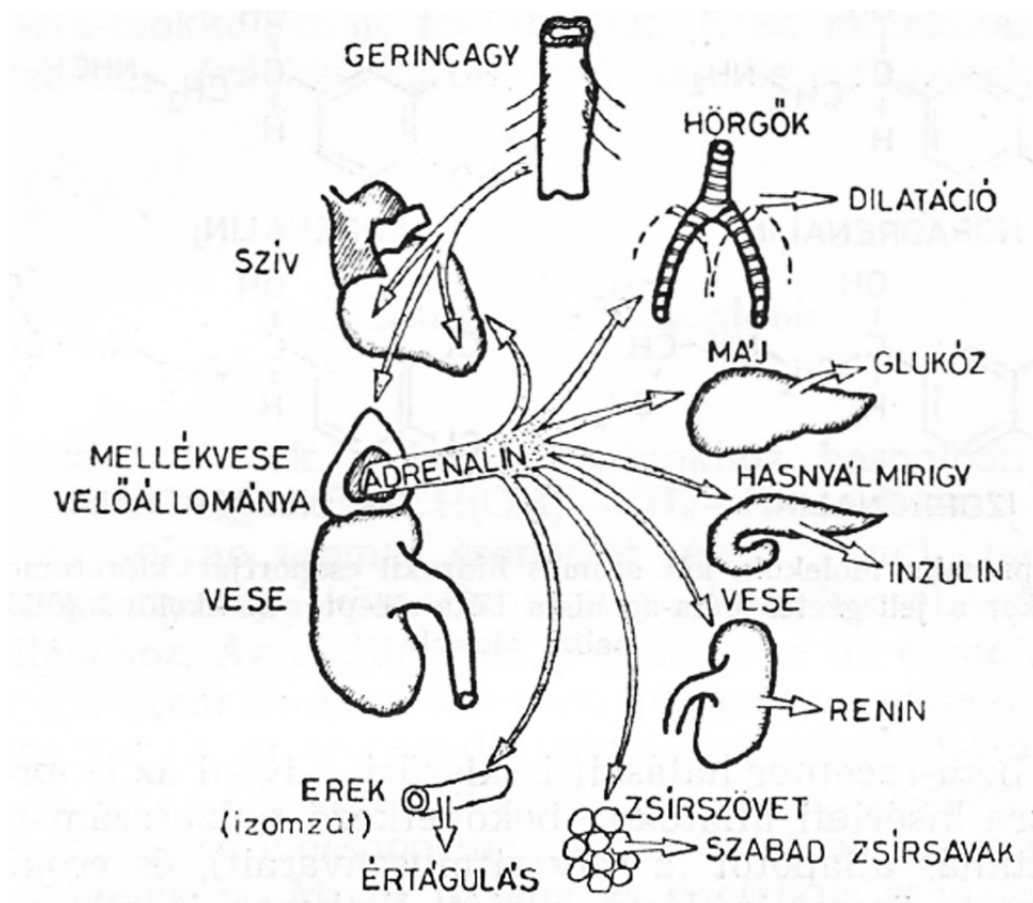
Ezek után vizsgáljuk meg, milyen lehetőségeket teremtett a gyógyszerkutatásban az ingerületvezetés kémiai mediátor anyagainak és az őket fogadó receptoroknak a megismerése.

Azokat az eredményeket, amelyeket az ingerátvitel mechanizmusának feltárásával az élettani kutatások szolgáltatottak, a gyógyszerkutatás sem hagyta felhasználatlanul. A vegetatív idegrendszert és a vegetatív szabályozás alatt álló életműködések ma már gyógyszeresen lehet befolyásolni. Vizsgáljuk meg röviden, hogyan oldották meg ezt a feladatot a paraszimpatikus és a szimpatikus idegrendszerben. A paraszimpatikus idegrendszerben, ahol az ingerület átvivő anyaga az acetilkolin, a paraszimpatikus izgatók, illetve bénítók (paraszimpatomimetikumok és paraszimpatolitikumok) az idegingerület áttevődését az effektorsejtre (izmokban, bélben) vagy egy másik idegsejtre, elősegíthetik vagy gátolhatják. A paraszimpatikus izgalom kétféleképpen váltható ki vagy erősíthető fel: vagy a természetes mediátor anyag gyors bomlását katalizáló enzim működését gátoljuk (kolinészterázbénítók) vagy az effektorsejtet az acetilkolinhoz hasonló anyagokkal ingereljük. Például kolinészterekkel vagy kolinerg izgalmat okozó anyagokkal, például alkaloidokkal. A paraszimpatikus izgalom megszüntetésénél, vagy magának az acetilkolinnak az idegvégződésből való kiáramlását akadályozzuk, vagy az acetilkolin hatását az effektorsejt kolinerg receptorain felszámoljuk. Ez utóbbi esetben a receptoron kifejtendő hatást, annak valamilyen gyógyszerrel történő elfoglalása miatt, gátoljuk.

A szimpatikus idegrendszerben, az alfa- és béta-receptorokon közvetített hatásoknak a megismerésével, szintén megnyílt a lehetőség a szimpatikus tónus receptorszinten, gyógyszerekkel történő modulálására, felerősítésére vagy elnyomására.

Ahlquist hipotézise az alfa- és béta-receptorok egymástól való független létezéséről sokáig kétséges volt. Hiányoztak a béta-receptorok létezését bizonyító kísérleti adatok. A farmakoterápiában az ötvenes évek végéig alkalmazott klasszikus szimpatolitikumok mint az imidazolinszármazékok, a különböző haloalkilaminok és az ergot-alkaloidok, értágító és vérnyomáscsökkentő hatása csak a perifériás és a centrális szimpatikus tónus gátlása következtében jelentkezett. Ezek a gyógyszerek, amelyek inkább alfa-receptorhatásokat blokkoltak, a szív szimpatikus ingerlésre bekövetkező izgalmi állapotát (ennek egyik kiváltó oka lehet a stressz), és többek között az így jelentkező magas vérnyomást, nem csökkentették. Ahhoz, hogy a szívstimulációt, ezt a jellegzetes béta-receptor hatást, valamilyen módon modulálni lehessen (elnyomni vagy csökkenteni), meg kellett találni azt az anyagot, amely csak a szív receptorpopulációját alkotó béta-receptorokat blokkálja. Vagyis az ezeken a receptorokon

kiváltott szimpatikus ingerlést meggátolja, s így közvetve a béta-receptorok létezését is bizonyítja.



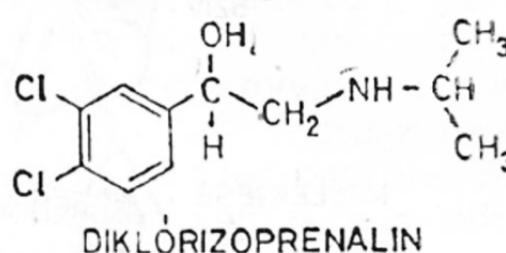
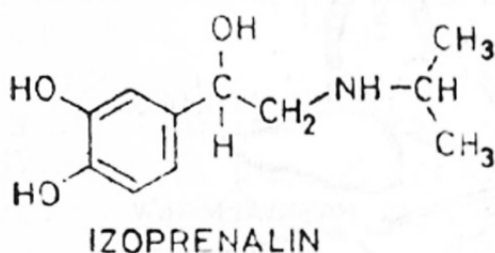
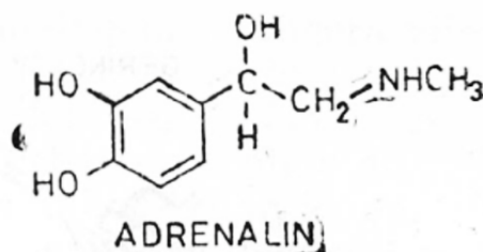
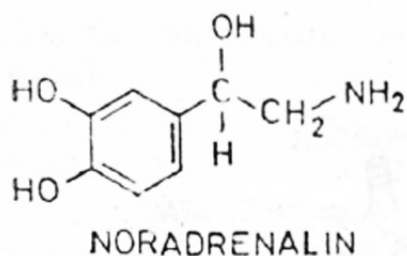
19. ábra. A béta-adrenoreceptorok előfordulásai és funkciói.

### Egy szerkezetileg módosított izoprenalin-molekula...

Ezt az anyagot 1958-ban *Powell* és *Slater* angol kutatóknak sikerült megtalálni. A diklór-izoprenalin - mivel ez volt a kérdéses anyag - folytatott farmakológiai vizsgálatok meghozták az első olyan gyógyszert, amely már szelektív béta-blokkolónak volt tekinthető. A diklór-izoprenalin nem más, mint a béta-ingerlő izoprenalin szerkezetileg módosított változata, amelyben a katekolaminokra jellemző két aromás hidroxilcsoport klóratomokra van kicserélve. Így tehát hatását a kompetitív antagonizmus alapján fejti ki. Mint ilyen, nemcsak a mesterségesen kiváltott béta-receptorhatásokat antagonizálja, hanem a „kevert” endogén transzmitterek (például az adrenalin) béta-receptor hatásait is kiszűri. Kivédi az izoprenalin-adagolásra kísérleti állatokon bekövetkező pulzusszám-növekedést, aritmiás állapotot (a szív



ritmuszavarait), és csökkenti a szívbalkamra-összehúzódnak erejét. Emberen is ellensúlyozza a szimpatikus idegi ingerlés keringési rendszerben megnyilvánuló hatásait. Viszont a noradrenalin által okozott vérnyomásemelkedést nem csökkenti, úgyszintén az adrenalin alfa-re-receptorokat ingerlő hatásait sem antagonizálja.



Ha az izoprenalin molekula két aromás hidroxil csoportját klóratomokra cseréljük, akkor a jellegzetes béta-agonista béta-receptor-blokkolóvá (diklorizoprenalin) alakul

A diklór-izoprenalin, mint béta-blokkoló, a kompetitív antagonizmus alapján gátolja az izoprenalin által kiváltott szimpatikus hatásokat - ezeket antagonizálja -, részlegesen az adrenalin hatásait, s gyakorlatilag nem érinti a noradrenalinét.

(Szemben a béta-blokkolókkal, az alfa-blokkolók azok a gyógyszerek, amelyek a noradrenalin hatásait teljesen antagonizálják, részlegesen az adrenalinét, míg az izoprenalin által kiváltottakat nem, vagy csak alig ellensúlyozzák.)

Tehát a béta-blokkolók a diklór-izoprenalin analógiájára, a szimpatikus idegrendszeren közvetített és a béta-receptorokon továbbított hatásokat antagonizálják. A felvett dózis-hatás görbék egyértelműen az antagonizmus kompetitív jellegét bizonyítják. A béta-blokkoló jelenlétében a béta agonista hatását leíró görbe, az antagonista (vagyis a béta-blokkoló) koncentrációnövekedésének a függvényében jobbra mozdul el. A diklorizoprenalinnek, mint az első béta-blokkolónak a felfedezése után számos más olyan anyag vált ismertté, amelyek a béta adrenerg hatásokat kisebb-nagyobb mértékben antagonizálják, tehát béta-blokkolóknak



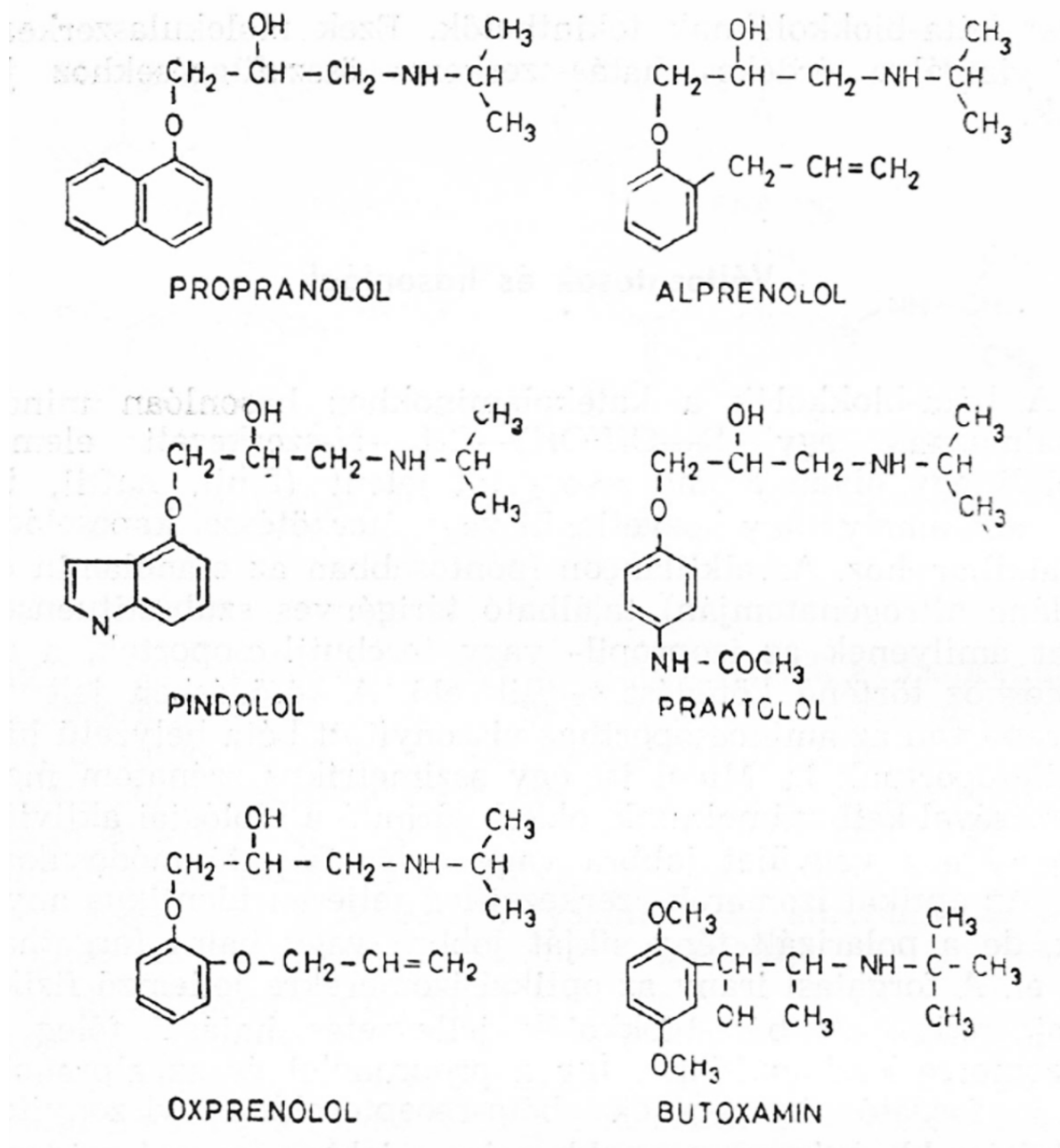
tekinthetők. Ezek molekulaszervezetét vizsgálva érdekes hatás-szerkezet összefüggésekhez jutunk.

### **Változatok és hasonlók**

A béta-blokkolók a katekolaminokhoz hasonlóan mindig tartalmaznak egy  $R-CH(OH)-CH_2-N$ -szerkezeti elemet, ahol R egy olyan aromás csoportot jelent (fenil, naftil, indol stb.), amely vagy közvetlenül vagy éterkötéssel kapcsolódik az alkilánchoz. Az alkiláncon (pontosabban az etanolamin oldallánc nitrogénatomján) található térigényes szubsztituensek, mint amilyenek az izopropil- vagy tercbutil-csoportok, a receptorhoz történő kötődést segítik elő. A kötődésben jelentős szerepe van az aminocsoporthoz viszonyított béta helyzetű hidroxilcsoportnak is. Mivel itt egy aszimmetrikus szénatom megjelenésével kell számolnunk, okkal várható a biológiai aktivitás függősége a vegyület jobbra vagy balra forgató módosulatától. (Az optikai izomerek szerkezetileg teljesen identikus anyagok, de a polarizált fény síkját jobbra vagy balra forgathatják el. A forgatási irány az optikai izomerekre jellemző fizikai tulajdonság.) A béta-blokkolók jellegzetes hatásai főleg az L izomerre korlátozódnak. Így a propranolol és az alprenolol balra forgató izomerének béta-receptorokhoz viszonyított affinitása kb. százszor nagyobb, mint a jobbra forgató módosulaté.

Az optikai izomerekkel végzett farmakológiai vizsgálatok arra is fényt derítettek, hogy melyek azok a hatások, amelyek a specifikus béta-blokádnak tulajdoníthatók, és melyek azok, amelyek a nem specifikus mellékhatások kategóriájába tartoznak, mint amilyen például a membránstabilizálás. Megfigyelték, hogy a jobbra forgató (+) módosulat csökkenti a sejtthártya elektromos aktivitását, vagyis csökken az ingervezetés sebessége. Ez a membránstabilizálás, amely a sejtmembránon jelentkező helyi érzéstelenítő hatásban lép fel.

A katekolaminok aromás gyűrűjén végrehajtott helyettesítések a vegyület belső aktivitását, agonista vagy antagonistá jellegét határozzák meg. A leghatékonyabb agonisták, mint például az izoprenalin vagy az adrenalin, az aromás gyűrű 3-as és 4-es pozíciójában hidroxilcsoportot tartalmaznak. Ezeknek akár más szubsztituensekkel, akár hidrogénatomokkal való kicserélése az agonista jelleg elvesztését eredményezi (láttuk, hogy az izoprenalin: agonista, a diklór-izoprenalin: antagonistá).



A béta-blokkolók molekulaszervezete

Ha az eredeti két-szénatomos oldalláncot három-szénatomosra hosszabbítjuk, a béta-blokkoló hatás erőteljesen kihangsúlyozódik, akárcsak akkor, ha az aromás gyűrűhöz való kötődést nem közvetlenül, hanem éterkötés közbeiktatásával valósítjuk meg.

A gyakorlati gyógyszerkutatás szempontjából mindig érdemes tanulmányozni a molekula szerkezeti sajátosságai és a kiváltott farmakológiai válaszok közötti összefüggéseket. Ezek feltárása kiindulási pontokat nyújthat új receptorblokkoló vegyületek szintézisére. Ilyenkor a

gyógyszervegyész az alábbi munkamódszert követi; kiválaszt egy ismert katekolamin típusú vegyületet, mint modellt, és azon olyan szerkezeti változtatásokat hajt végre, hogy a maga elé tűzött terápiás célt minél jobban megközelíthesse. A molekulaszerkezet megfelelő változtatásával a biológiai hatás a kívánt irányban néha egészen árnyalttá tehető.

Így például a propranololra jellemző bázikus éterláncot (2-amino-3-izopropil-aminopropoxi-csoportot) megtartva, és az aromás naftilgyűrűt más aromás jellegű heterociklikus gyűrűkre (indol, tetrahidro-naftalin stb.) kicserélve, újabb bétablokkolókat lehetett nyerni.

A propranololra jellemző naftilcsoportnak indolgyűrűvel való felcserélésével a „Sandoz” cég kutatói egy eredményesebb bétablokkolót, a pindololt (másképp viskén) fejlesztették ki. A „CIBA” cég hasonló megfontolások alapján vezette be, a jelenleg egyik leghatásosabb vérnyomáscsökkentő szert, az oxprenololt. Ebben a vegyületben az aromás gyűrű részt az O-allilfenoxi-csoport képezi. Az „I.C.I” világhírű angol vegyi konszern gyógyszervegyészei dolgozták ki a praktololt, amelyben az aromás gyűrűt az acetanilid képezi. Ha a propranolol hatékonyságát egységnyiinek vesszük, akkor a praktolol körülbelül két és félszer hatásosabban gátolja a szimpatikus ingerlés által okozott szívfrekvencia-növekedést és a szívbalkamra-összehúzódnak erejét, és háromszor hatásosabb a lipolízis (zsírbomlás) visszaszorításában.

Az, hogy a molekulaszerkezeti változtatások mennyire árnyalt biológiai hatásokat eredményeznek, a butoxamin béta-blokkoló példáján mérhető le. Ebben a vegyületben, eltérően az eddig említett béta-blokkolóktól, az etanolamin-oldallánc közbelső szénatomjára egy metilcsoportot építettek be. A biológiai hatásvizsgálatok azt mutatták, hogy ez a gyógyszer csak a bétaingerlésre bekövetkező metabolikus változásokat gátolja, így a lipolízist és a glikogenolízist, anélkül, hogy a szív béta-receptorait blokálná.

Jelenleg a gyógyszervegyészek és farmakológusok olyan béta-receptorblokkolók szintézisén és hatástani vizsgálatán fáradoznak, amelyek szelektíven csak egy szervre hatnak.

### **A béta-receptorok osztályozása és a szervszelektív béta-blokkolók**

Minderre azért volt szükség, mert a receptorkutatással foglalkozó nagyszámú tudományos közlemény kritikai értékelése már a hatvanas évek derekán kétségessé tette a béta-receptorok egységességét: azok két formában való előfordulását valószínűsítette. Az első olyan közlemény, amelyben a béta-receptorok osztályozására határozott utalás történik, 1967-ben a Nature-ben jelent meg, *A. M. Lands* és munkatársainak tollából. Landsék több természetes és szintetikus eredetű katekolaminnak szövetekre kifejtett hatását tanulmányozták, vizsgálván az általuk

indukált lipolízist, az érfalak tágítását, a szívműködés serkentését és a hörgők dilatációját, ezeket a jellegzetes béta-receptor-hatásokat. A vizsgált szervek receptorpopulációjának béta-jellegét úgy bizonyították, hogy a szerveken az izoprenralinnal kísérletileg kiváltott szimpatikus hatásokat a diklór-izoprenalinnal antagonizálni lehetett. A vizsgált katekolaminokkal nyert kísérleti adatok igen érdekes tényre hívták fel a kutatók figyelmet. Kiderült, hogy bizonyos receptorokon a katekolaminokkal való kölcsönhatás miatt a szív ingerlésére és a zsírszövet lipolízisére vonatkozó utasítások továbbítódnak, míg másokon a hörgők dilatációja és az érfalak tágítása valósul meg. Tehát a béta-receptorok differenciáltak, legalább kétféle béta-receptor létezik. Lands azt a receptortípust, amely közvetítésével a szív serkentése és a lipolízis megvalósul, béta-1-receptoroknak, míg azokat, amelyeken a hörgők dilatációja és az értágítás, béta-2-receptoroknak nevezte. Ez a felosztás ma már általánosan elfogadott.

Lands következtetéseire úgy jutott el, hogy felfigyelt arra, hogy a négy vizsgált farmakológiai hatás közül, kettő mindig szoros kapcsolatban van. A farmakológiai vizsgálatok során a kiváltott hatásokat általában számszerűleg adják meg. Például a maximálisan kiváltható hatáshoz százalékosan viszonyítják. Ezt a viszonszámot használják fel a korrelációs koefficiens kiszámításában. Ha egy agonista (gyógyszer vagy biogén amin stb.) egyidőben két szervre hat, akkor a vizsgált szerveken észlelt farmakológiai válaszok mennyiségi összehasonlítására ez a korrelációs koefficiens ( $r$ ) szolgál. Ha ennek az értéke közeledik az egység felé, vagy vele egyenlő ( $r = 1$ ), akkor ez hatástani szempontból azt jelenti, hogy a vizsgált biológiai változások - például a szívműködés serkentése és a zsírbomlás - egymással együtt halad, azaz a gyógyszer hatására bekövetkező nagyobb mértékű szívstimuláció fokozottabb lipolízist is eredményez.

Ezeknek az eredményeknek az alapján a béta-agonista mindig egy olyan béta-receptorral reagál, amely vagy béta-1, vagy béta-2 receptor hatásokat közvetít, s amelyeket gyógyszeresen az ún. szelektív blokkolókkal antagonizálni lehet. Mind az agonisták, mind az antagonisták részéről megnyilvánuló receptorszelektivitást nem lehet és nem is szabad abszolutizálni. Például a béta-agonista nemcsak az egyik receptortípussal lép kölcsönhatásba, hanem a másikkal is, csupán az ott kiváltott ingerlés nagysága töredéke lesz annak, amit az első receptor közvetít.

#### 4. táblázat

##### Lands kísérletének metodológiája

Vizsgált biológiai hatás	Szerv	Katekolamin
Lipolízis:	Apróra vágalt patkány here-zsírszövet	Noradrenalin
Szívstimuláció:	Izolált nyúl szív-perfúzió	
Hörgök tágítása:	Tengerimalac-tüdőperfúzió	Adrenalin
Értágítás:	Kutya vázizomzatának érrendszerén Izoprenalin vizsgálva	Izoetarin
A fenti szervekre kifejtett hatások korrelációs koeficiensei		
Receptor	Kiváltott biológiai hatások	Korrelációs koeficiens (r)
Béta-1	lipolízis/szívstimuláció	0,95
Béta-2	hörgők tágítása/érfalak dilatációja	0,975
Béta-1/béta-2	lipolízis/hörgőtágítás	0,206
	lipolízis/érfalak dilatációja	0,220
	szívműködés serkentése/hörgőtágítás	0,309
	szívműködés serkentése/érfal-dilatáció	0,312

Más kutatócsoportok eredményei is minden kétséget kizáróan bizonyították a béta-receptorok két altípusának létezését. Utólag *Carlson*, 1972-ben, Lands receptorelméletének kiegészítését indítványozta. Szerinte a kétfajta receptorpopuláció a különböző szerveken egymás mellett fordul elő, de a szervtől függően, eltérő arányban. A béta-1-receptorok a szívben és a zsír szövetben vannak túlsúlyban, a béta-2-receptorok pedig a hörgőkben, az érfalak simaizomzatában, a májban, a méhben és a gyomor-bél traktusban.

A szív béta-1-receptorainak endogén ingerléséről a szimpatikus idegeken továbbított ingerimpulzusok gondoskodnak. Ezzel szemben a zsír szövet hasonló receptorainak „aktiválását” csak a keringéssel szállított katekolaminok biztosítják, főleg a mellékvese velőállományából a szimpatikus ingerlésre kiáramló adrenalin. A vese béta-1-receptorai is központi beidegzésűek. Ezek ingerlése a vérnyomás-szabályozó renin felszabadulását eredményezi.

## 5. táblázat

A béta-1- és beta-2-receptorok ingerlésének hatásai a különböző szerveken

Béta-1	Béta-2
Szíven kiváltott krono- és inotrop hatás	Hörgők tágítása
Zsírszövet-lipolízis	Máj- és izom-glikogenolízis a raktározott cukrok lebontása
Renin-felszabadulás	Vázimok remegése (tremor)

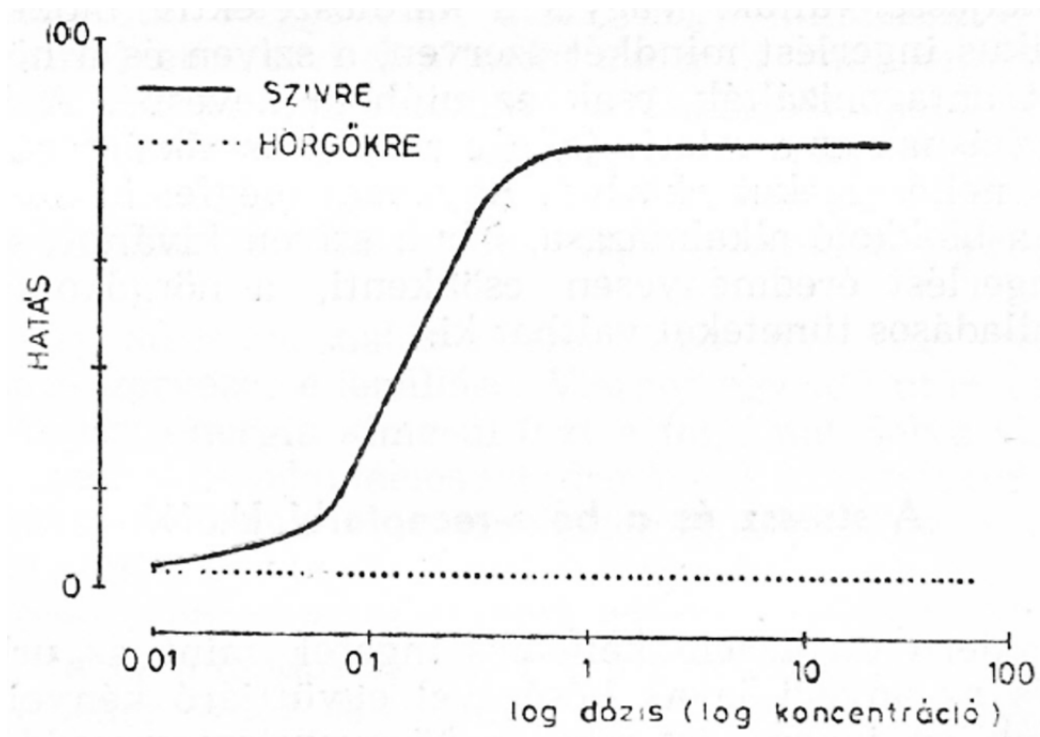
A szív béta-1-receptorai nemcsak az élettani megismerés, hanem a gyakorlati gyógyszerkutatás szempontjából is nagy jelentőséggel bírnak. Mivel központi szerepet töltenek be a szívteljesítmény szabályozásában és a normálisnak megfelelő vérnyomás fenntartásában, blokkolásukkal a szív szimpatikus tónusa adott szinten tartható.

A béta-receptorok osztályozása és az erre vonatkozó kísérletek azonnal felkeltették a gyógyszeripar érdeklődését. Megkezdődtek az erőfeszítések olyan gyógyszerek kifejlesztésére, amelyek a különböző szervek receptorait szelektíven ingerlik, és így a kiváltott biológiai hatásokat szelektíven alakítják. A szervszelektivitás iránti igényből kiindulva megszülettek a béta-1 szimpatikus transzmissziót akadályozó gyógyszerek, amelyek az endogén aminok (adrenalin, noradrenalin) szimpatikus hatásait főleg a szíven védik ki, és a béta-2-receptor hatásokat alig antagonizálják. Tehát szervszelektívek. A béta-1-blokkolók a szíven negatív krono- és inotrop hatásokat eredményeznek, és emiatt a szív működés gazdaságosabb lesz. Ezért ezeket a gyógyszereket a klinikumban a szív ritmuszavaraiban, az anginás rohamok megelőzésében és preinfarktus esetén alkalmazzák.

Egy másik fontos gyógyszerosztályt a béta-2-receptorokat ingerlő gyógyszerek képviselik. Ezek hatása a légzőutak „felszabadításában” nyilvánul meg, olyan káros mellékhatások nélkül, mint az erős szívdobogás (tachikardia), a szív ritmuszavarai vagy a szívizomzat erős kontrakciói. Vagyis ezek a receptorizgatók a szív receptorait kevésbé ingerlik, de a hörgőkre megkülönböztetett módon hatnak. Ezért szelektív hörgőizgatóknak tekinthetők.

Specifikus béta-2-blokkolók kidolgozására nem került sor. Ennek oka az, hogy a béta-2-receptorhatások antagonizálása pl. a hörgőtágítás blokkálása, a szervezet számára káros lehet: Egy ilyen típusú blokkoló adagolására bekövetkező hörgő kontrakció fulladást okozhat.

Egy ideális béta-blokkolótól mindig a teljes szelektivitást várjuk el. Ez azt jelenti, hogy például egy ilyen gyógyszernek csak a szívre szabad hatnia, de nem okozhatja a tüdőhőrgők kontrakcióját (20. ábra). Amint azt láttuk, a béta-receptorok ingerlése a szívet stimulálja és a légzőutakat tágítja. E receptorok blokkolása várhatóan az ellenkező hatásokat fogja kiváltani, azaz gazdaságosabbá teszi a szív működését, de összehúzza a hörgőket. Így egy kívánt kedvező hatást egy olyan nemkívánatos mellékhatás kísér, amelyet le kell választani. Ez a cél az ún. kardioszelektív blokkolókkal, azaz béta-1-blokkolókkal jobbára megvalósítható.



20. ábra. Ideális kardioszelektív béta-blokkoló dózis-hatás görbéje.

A szelektív béta-1-blokkoláson és béta-2-receptoringerlés alapján ható legjelentősebb gyógyszereket az alábbiakban foglaljuk össze:

Béta-1-blokkolók (Kardioszelektív blokkolók)	Béta-2-izgatók (Szelektív hörgőtágítók)
Praktolol	Izoetarin
Acebutolol	Orciprenalin
Metoprolol	Szalbutanol
Atenolol	Terbutalin

Amit már előzetesen gyanítottak, az a terápiás alkalmazás során beigazolódott: a béta-blokkolók szervszelektivitása csak részleges. A kardioszelektivitás nem annyira a béta-1-receptorok kizárólagos blokkolásában jelentkezik, hanem inkább abban, hogy a kardioszelektív gyógyszerek a béta-1-receptorokon a szimpatikus izgalmat hatásosabban kivédik, mint a béta-2-receptorokon. Erre a tényre abból a megfigyelésből következtettek, hogy a „jónak” hitt kardioszelektív béta-blokkolók alkalmazásra során távolról sem jelentkezett a hörgők teljes „közömbössége”. Sőt, egy adott dózison túl, a légzőutak kontrakciói erőteljessé váltak. Vagyis a kardioszelektív blokkolók a szimpatikus ingerlést mindkét szervben, a szíven és a hörgőkön egyaránt antagonistizálták, csak ez utóbbin kevésbé. A kardioszelektivitásnak ez a relatív jellege a terápiás alkalmazás során nem kis nehézségeket okozhat. Egy nem megfelelő szelektivitású béta-blokkoló alkalmazása, bár a szíven kiváltott szimpatikus ingerlést eredményesen csökkenti, a hörgő kontrakciók miatt fulladásos tüneteket válthat ki.

### **A stressz és a béta-receptorblokkolók**

A modern civilizáció kellemes ingerei, mint az urbanizációval és az anyagi javak bőségével együttjáró kényelem, de a kellemetlen ingerei is, mint a környezetszennyeződés, zajártalom, agglomeráció, a motorizáció általánossá válásával együttjáró káros következmények, mind olyan tényezőkként jelentkeznek, amelyek keringési rendszerünkben s anyagcsere-folyamatainkban jól definiálható elváltozásokat okoznak. Ezeknek a kedvező és kedvezőtlen ingereknek az egyén pszichikumára, s azon keresztül szervi működéseire gyakorolt hatásai már olyan súllyal léptek fel, hogy egy intenzív, gyakorlati jellegű kutatás beindítását igényelték: a pszichikai stressz következményeinek gyógyszeres beavatkozással történő felszámolását.

*Selye János* meghatározása szerint, a stressz úgy tekinthető, mint a szervezet nem specifikus válasza bármilyen igénybevételre. Ez általában fokozott sejtműködéssel és hormontermeléssel jár. A stressz által kiváltott hatás szempontjából lényegtelen, hogy az a helyzet, amellyel szembenállunk kellemes-e vagy nem kívánt: csakis az számít, hogy milyen mértékű az újraalkalmazkodás iránti szükséglet. Például az öröm vagy bánat következményei lehetnek teljesen ellentétesek, de az új helyzethez való alkalmazkodás igénye azonos. A szervezet elé állított feladat mindig maga az alkalmazkodás, függetlenül a helyzet bonyolultságától vagy természetétől.

A stresszt kiváltó okok közül egyesek lehetnek akut, mások krónikus jellegűek. Krónikus okok közé sorolhatjuk az izgatottságot, félelmet, szorongást, az akut faktorokhoz az égést,



fájdalmat, sokkot vagy traumát. Vannak fizikai stresszhatások is, mint például az izomtúlerőltetés, fáradtság, hőmérsékletváltozás stb. Függetlenül attól, hogy mindezek a stresszfaktorok milyen szervi elváltozást okoznak, valamennyinek van egy közös vonása: szervezetünkől alkalmazkodást követelnek. Mivel az emberek alkalmazkodóképessége más és más, ugyanazok az emocionális ingerek az egyik emberben magas vérnyomást, a másikon szívinfarktust vagy gyomorfekélyt okozhatnak.

Ha egy stresszor hatás huzamosabb ideig tart, akkor kifejlődik a szervezet ellenállása. Viszont egy idő után az ún. alkalmazkodási energia kimerül (ezt a fogalmat Selye vezette be az általa generális adaptációs szindrómának nevezett tünetegyüttes leírása során), a szervezet ellenálló képessége a normális szint alá süllyed, és bekövetkezik a kimerülés szakasza.

A stressz tehát úgy tekinthető, mint a szervezet védekező állapota. Ha ez állandósul, akkor a szervezet elhasználódásához, károsodásához vezet. Hogy mi az, ami egy ilyen folyamat során elfogy s amit a szervezet nem tud pótolni, az egyelőre még nem ismert.

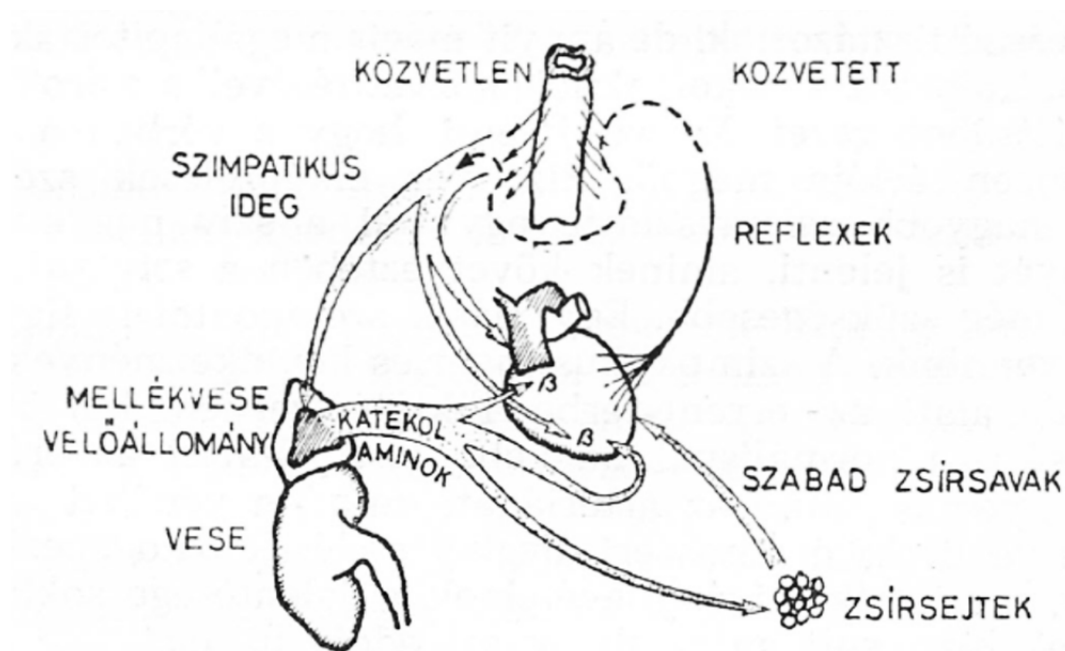
Azok a kísérleti módszerek, amelyekkel a stresszállapot követhető, rendkívül változatosak. Stressznek van kitéve egy szűk ketrecbe zárt, mozgási lehetőségeitől megfosztott patkány vagy mérgező kivonatokkal befecskendezett egér. Pszichikai stressz állapotába kerül a pilóta, ha a repülés során számára szándékos veszélyhelyzetet alakítanak ki, a síugró, az ejtőernyős, vagy az a személy, akivel szemben rendkívül agresszíven lépnek fel. Egyénektől függően már az olyan egyszerű napi tevékenységek is mint amilyenek a repülőgépen való utazás, vagy az autóvezetés; a napi munkahelyi tevékenység, sőt egyeseknél az aktív életvitelről, a pihenésre való áttérés is olyan pszichikai stresszállapotot okozhatnak, amely a szívnek majdnem ugyanolyan izgalmi állapotát eredményezik, mint az előbb említett, kevésbé megszokott helyzetek akármelyike. Azt, hogy a pszichikai ingerek keringési rendszerünk különböző mértékű izgalmi állapotához vezetnek, kísérletileg könnyen bizonyítani lehetett. Felszállás, földreérés és repülés közben, pilótán mérték a szívfrekvencia percenkénti változását. Ezek a mérések minden kétséget kizáróan mutatták, hogy két esetben figyelhető meg a szívverések felgyorsulása: felszálláskor és földreéréskor. Vagyis azokban a helyzetekben, amikor a pszichikai ingerek (a figyelem erős összpontosítása a veszélyes helyzetek elkerülése végett) bőven elhalmozzák a pilótát.

Vizsgáljuk meg azokat a mechanizmusokat, amelyek révén a keringési rendszerben bekövetkező módosulások, mint a pszichikai ingerekre adott „válaszok” jelentkeznek.

A stresszhatások a szív izgalmi állapotát a szimpatikus idegrendszer közvetítésével váltják ki. A szimpatikus ingerlés miatt megjelenő „válaszok” a szív-érrendszerben az időbeni lefolyásukat tekintve, két csoportra oszthatók:

Az első csoportot azok az ún. „gyors” válaszok képezik, amelyeket a szív, a véredények és a mellékvese velőállományának közvetlen beidegződése (innervációja) közvetít. A közvetlen idegpályákon közvetített ingerlés miatt nő a szívverések percenkénti száma, a szív béta-receptorainak ingerlése miatt nagyobb lesz a szív kontraktilitása, a perifériák alfa-receptorainak stimulációja pedig az érfalak kontrakciójához vezet (mind a vénás, mind az artériás rendszerben), ugyanakkor a mellékvese velőállományából kiáramlanak a katekolaminok. Azzal, hogy a vénás erek kalibere az érfalak kontrakciója következtében csökken, a vénás vérnek a szívbe való visszafolyása felgyorsul és így a szívteljesítmény is nagyobb lesz. A nagyobb kontraktilitás miatt nő a szisztolés vérnyomás, az arteriolák érfalainak összehúzódása miatt a diasztolés érték is nagyobb lesz.

A válaszok másik csoportját a lassú válaszok képezik. Ezeket a mellékvese velőállományából felszabaduló katekolaminok, főleg az adrenalin továbbítják. Lassúaknak tekinthetők, mivel a mellékvese velőállományából történő kiáramlásuk és a célszerv receptorainak ingerlése között egy eléggé jelentős időbeni eltolódás van, ugyanis a katekolaminok a viszonylag lassú vérkeringéssel érik el a béta-receptorokat (21. ábra). A szíven a közvetlen beidegzés következtében létrejött izgalmi állapot a kiáramló adrenalin hatására még jobban felerősödik. Érdekes viszont, s ez máskülönben az adrenalin „kettősségéből” is következik, hogy az áramló katekolaminok az érfalak idegi eredetű kontrakcióját ellentétesen befolyásolják. Az érfalakat tágítják.

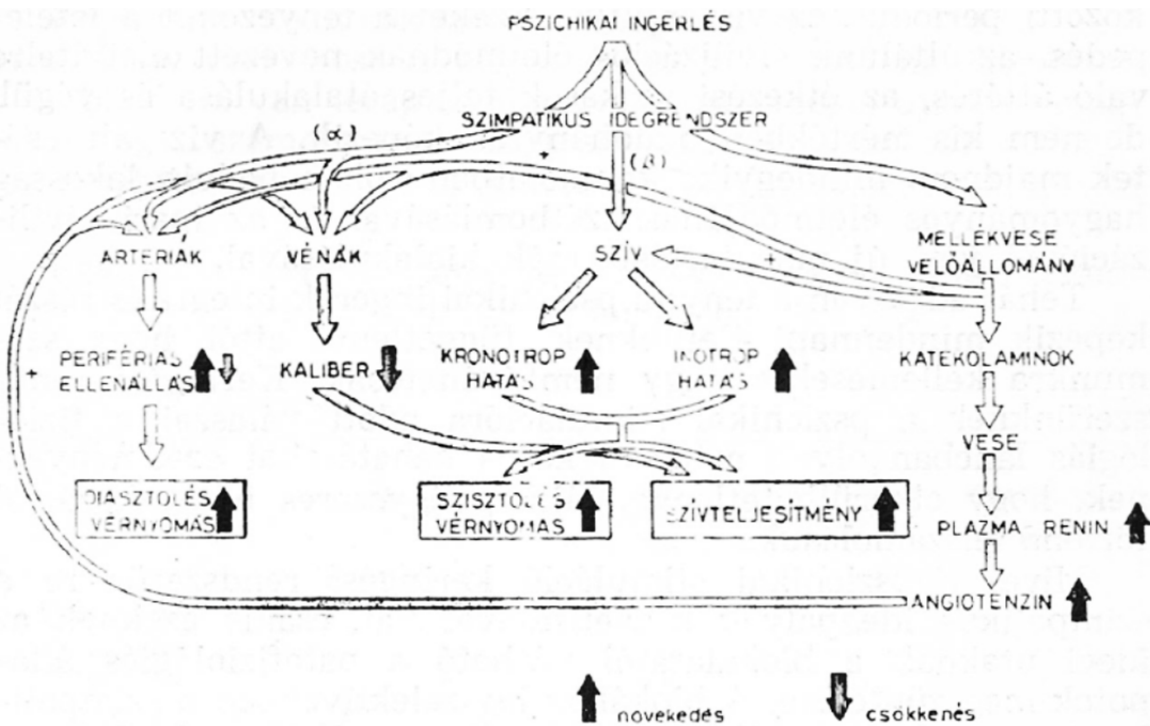


21. ábra. A szív béta receptorainak közvetlen (szimpatikus idegeken) és közvetett (katekolamin-zsírsejt-zsírsav) ingerlése.

E hatások mellett az adrenalin a veséből egy különleges enzimet is felszabadít: a renint. Ez az enzim a májban termelt decapeptidből (tíz aminosav alkotja), az angiotenzin-I-ből két aminosavat lehasít (22. ábra). Az így keletkezett angiotenzin-II enzim az erek összehúzódásáért felelős. Tehát az angiotenzinogén rendszer aktiválódása az ütőerek összehúzódásához vezet, ez pedig automatikusan a diasztolés vérnyomás emelkedését eredményezi. Ezt a nagyfokú integráltságot mutató biomechanizmust a mellékelt diagram illusztrálja (23. ábra).

Szerv	Szubsztrát
Máj	ANGIOTENZINOGEN
Vese	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; text-align: center;">RENIN</div> <p>↓</p> <p>Asp-Arg-Val-Tir-Ile     Ilu-His-Phe-Pro-His</p> <p>ANGIOTENZIN I</p>
Vese	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; text-align: center;">Átalakító enzim</div> <p>↓</p> <p>Asp-Arg-Val-Tir     Phe-Pro-His-Ile</p> <p>ANGIOTENZIN II</p>

22. ábra. Renin-angiotenzinogén rendszer



23. ábra. A pszichikai stressz eredetű szimpatikus ingerlés következményei a keringési rendszerben.

$\alpha$ : alfa receptorok;  $\beta$ : béta receptorok; ↑: növekedés; ↓: csökkenés

A szív szimpatikus ingerekkel történő „bombázása”, akár a gyors, akár a lassú utat tekintjük, a szívbalkamra energia- és oxigénszükségletét növeli meg, aminek következtében a szívfrekvencia felgyorsul, a szívbalkamra-összehúzódások ereje nagyobb lesz, s ez óhatatlanul szívizom megnagyobbodáshoz vezet. Mind az oxigén-, mind a tápanyagigényt a szív az őt körülvevő koszorús ereken történő áramlással biztosítja. Egy normális szív, a nagyobb igénybevételkor jelentkező oxigén és tápanyag-túlfogyasztást pótolni tudja. Viszont az olyan szívnél, ahol a koszorús ereken történő áramlás a kialakuló kisebb-nagyobb érelzáródás miatt akadályozva van (például koszorúér-megbetegedéseknél), a szív saját vérellátása, s ezen keresztül tápanyag- és oxigén-szükségletének kielégítése egyre kritikusabbá válik. A következmény a szívbalkamra teljesítményének leromlásában jelentkezik. Gyengül a szívizomsejtek elektromos stabilitása, nő a szív ingerelhetősége és izgalmi állapotának tartóssága.

A pszichikai stressz hatásai az anyagcsere-funkciókra egyelőre kevésbé tisztázottak, de annyit mégis megállapítottak, hogy a stresszállapot a katekolaminok közvetítésével a zsírok gyors mozgósításához vezet. Ez azt jelenti, hogy a vérben a zsírsavak koncentrációja megnő.

Bizonyos elképzelések szerint a plazma nagyobb zsírsavszintje egyúttal a szív nagyobb oxigénigényét is jelenti, aminek következtében a szív saját vérellátása még szükségesebb. Egy másik szempontot is figyelembe kell vennünk. A szimpatikus ingerlés következményeként az időegység alatt az érrendszerbe lüktetésszerűen küldött vér mennyisége a normálisnál nagyobb lesz. Ezáltal az érfalakra feszülő nyomás mind az artériákat, mind a vénákat nagyon igénybe veszi. Az érrendszeri megbetegedések patogenezisében, ennek a mechanikai igénybevételnek a jelentősége sokkal nagyobbnak bizonyult, mint ahogy azt eddig hitték.

A kardiovaszkuláris rendszer fiziológiájának és főleg patológiájának megismerése nemcsak a humanfiziológiai kutatások szempontjából bizonyult jelentős eredménynek, hanem a gyakorlati gyógyszerkutatásban is. Nem kerülhette el a gyógyszerkutatás figyelmét, mivel a szív-érrendszer megbetegedései egyre súlyosabb társadalmi teherként jelentkeznek. Sajnos, a közeli jövő sem ígér lényeges javulást. Az Egészségügyi Világszervezet jelentései szerint az ipari civilizációval rendelkező, európai stílusú életmódot folytató országokban a fő gondot a rák elleni küzdelem mellett a szív-érrendszer megbetegedései elleni harc képezi.

A Tokióban megrendezett Nyolcadik Kardiológiai Világkongresszuson szinte tipikusnak tekinthető példával illusztrálták azt a szoros összefüggést, amely a szívkoszorúér-megbetegedésekből fakadó infarktus gyakorisága és az életvitel között fennáll. Egy itt közölt tanulmány szerint, 1948 és 62 között, a Negev sivatag 30 000 főnyi beduin lakosából egyetlen szívinfarktusos esetet sem fedeztek fel, míg 62-67 között már hatvan esetről számolhattak be. A kiváltó okok vizsgálata első helyre tette a pszichikai megterhelést. Ezután következett a környezeti tényezőknek gyökeres megváltozása az első, 48-62 közötti periódushoz viszonyítva. Ezeket a tényezőket a letelepedés, az általunk civilizációs életmódnak nevezett életvitelre való áttérés, az étkezési szokások teljes átalakulása és végül, de nem kis mértékben a dohányzás képezik. A vizsgált esetek majdnem mindegyike kapcsolatban volt a beduin lakosság hagyományos életmódjának szétbomlásával és az ipari civilizációval járó új magatartásformák kialakulásával.

Tehát adva van a tény: a pszichikai ingerek integrális részét képezik mindennapi életünknek, függetlenül attól, hogy számunkra kellemesek-e vagy nemkívánatosak. Keringési rendszerünknek a pszichikai stimulációra adott válaszai a fiziológiás láncban olyan mértékű káros behatásokat eredményeznek, hogy elkerülhetetlenné válik gyógyszeres beavatkozással történő felszámolásuk.

Mivel a pszichikai stimuláció keringési rendszerünkre a szimpatikus idegpályák közvetítésével hat, csakis ezeknek az idegi utaknak a blokálasától várható a patofiziológiás állapotok megszüntetése. A blokálast legszelektívebben a szimpatikus ingerutak végpontjain, az idegsejtet az effektorsejttel összekötő adrenerg átkapcsolásnál érdemes végrehajtani. A keringési és metabolikus zavaroknak a vázolt patofiziológiás lánc más pontjain történő kiküszöbölése, vagy magának a kiváltó stresszállapotnak nyugtatószerekkel való felszámolása nem bizonyult járható útnak. Amint azt már említettük, a nyugtatószerekkel végrehajtott krónikus szedáció társadalmi szempontból nem kívánatos megoldás.

Elvileg a transzmisszió magasabb szinten is gátolható, mint a szimpatikus ingerutak végpontjain található receptorok, de akkor már komolyan kell számolni a blokádnak diffúzzá válásával. Azzal, hogy több szervre egyidejűleg is kiterjedhet, amelynek következményei beláthatatlanok lehetnek. Talán ez az oka annak, hogy jelenleg a stressz eredetű magas vérnyomás gyógyításában (nem különben az esszenciális és a veseartériák szűkülete miatt fellépő hipertónia esetén is) a ganglionbénítók terápiás alkalmazása nagyon leszűkült. Ezek a gyógyszerek, amelyek egyaránt a szimpatikus és paraszimpatikus ganglionokban az ingerátvitelt gátolják, az első olyan szintetikus készítmények voltak, amelyekkel a vérnyomás, adott szinten való fenntartását biztosítani lehetett. Szerkezetileg ebbe a gyógyszer családba vagy szubsztituált aminok, vagy kvaterner ammóniumsók tartóznak.

Napjainkban a magas vérnyomás leküzdésében, a béta-adrenoreceptor hatásokat a szimpatikus ingerutak végpontjain antagonizáló béta-blokkolóknak jut központi szerep. Annak ellenére, hogy már most is elég szép számú és jó hatékonyságú béta-blokkoló van terápiás alkalmazásban, mégis újabbak megjelenésével számolhatunk. Éppen abból az igényből kiindulva, amely a nagyobb szervszelektivitás megvalósulását tűzi ki célul.

Egynéhány reprezentatív béta-blokkolóknak a keringési rendszerre kifejtett hatását táblázatban foglaltuk össze:

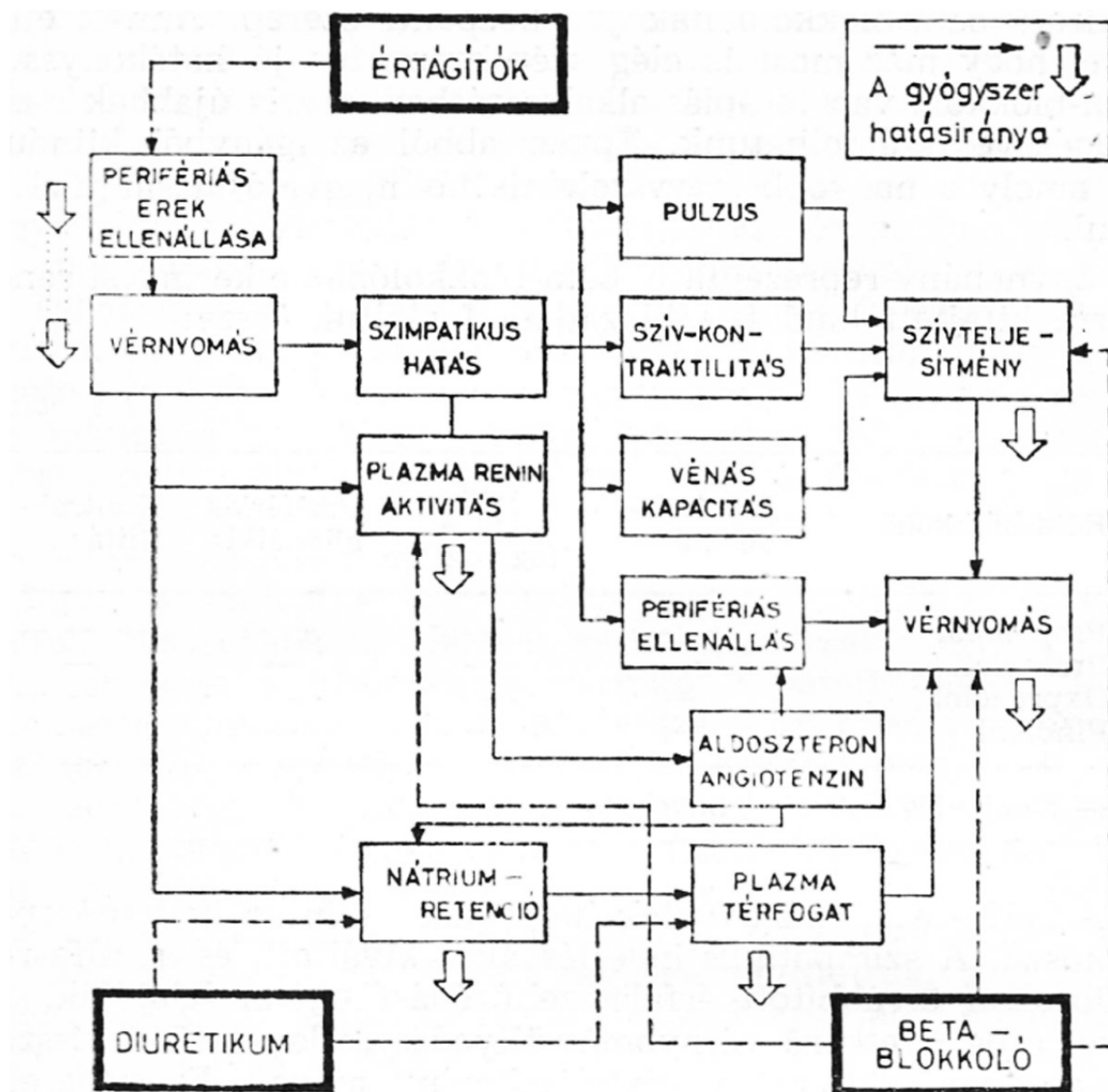
7. táblázat

Béta-blokkoló	Szívfrekvencia	A szív oxigén fogyasztása	Perifériás ellenállás	Kontraktilitás
Propanolol	- -	-	+ +	- - -
Praktolol	-	-	-	-
Oxprenolol	-	-	-	+
Pindolol	-	-	-	+
- csökkenés	+ növekedés			

Az alfa-receptorblokkolók hatásukat tekintve kevésbé specifikusak. A szimpatikus ingerlés által kiváltott, és az alfa-receptorokon továbbított érfalösszehúzódást ugyan feloldják, de mivel a bekövetkező vérnyomáscsökkenés reflexszerűen visszahat a szív működésére, a szívteljesítmény megnő. Ez végeredményben az értágítás miatt bekövetkező vérnyomás csökkenés ellen dolgozik. A megnövekedett szívteljesítmény miatt a szisztolés vérnyomás értéke is nő.

1970-től kezdve, az addig alkalmazott monoterápia mellett, amely vagy csak béta-blokkolókon vagy egy hatástanilag eltérő, de szintén vérnyomáscsökkentő gyógyszeren alapult, kezdett tért hódítani az ún. kombinált terápia. Ebben a terápiás módszerben sikeresen kombinálódik három, farmakológiai szempontból eltérő antihipertenzív gyógyszer hatása. A béta-blokkoló komponens szerepe a szív szimpatikus izgalmi állapotának csökkentésében áll, azáltal, hogy a szív béta-receptorain a szimpatikus ingerlés hatásait antagonizálja. A renin, és ezen keresztül az angiotenzinogén rendszer gátlásával, az érfalak összehúzódását akadályozza meg, azaz a perifériás ellenállást csökkenti. A másik komponens, a diuretikum sajátos hatása révén a plazmatérfogatot csökkenti, aminek a következtében az erekre feszülő nyomás is kisebb lesz. A harmadik összetevő, az értágító az erek belső kaliberének növelésével automatikusan a perifériás ellenállás csökkenését eredményezi. A háromkomponensű terápia mellett tért hódított ennek egyszerűbb változata a kétkomponensű terápia is, amikor a béta-blokkoló vagy diuretikummal (hidralazinnal) vagy metil-dopával, esetleg guanetidinnel kombinálva kerül alkalmazásra.





24. ábra. Háromkomponensű kombinált terápia

Az újabb vizsgálatok arra derítették fényt, hogy a renin mellett egy másik anyagnak, az aldoszteronnak is közvetett vérnyomásemelő hatása van. Amennyiben a szervezet valamilyen okból kifolyólag sok nátriumot ürít, vagyis ami ezzel egyenértékű, sok folyadékot veszít, az innen eredő káros hatásokat úgy próbálja korrigálni, hogy a mellékvesekéreg aldoszteron-termelését növeli. Ez a szteroid hormon azzal, hogy a nátrium-ionok eltávozását a veséken keresztül megakadályozza, a plazmatérfogatot növeli, és így az erekre feszülő nyomás is nő.

Azt is megfigyelték, hogy a plazma reninszintjének növekedésével az aldoszteron koncentrációja is megnő, vagyis e két anyag plazmakoncentrációja egymással szoros összefüggésben változik. Innen már kézenfekvő a következtetés: ha a renintermelést úgy

mérsékeljük, hogy a kiváltó okokat megszüntetjük akkor a vérnyomásemelő aldoszteron szintje is csökkenni fog. Ezt a béta-receptorok bloklásával valójában el is lehetett érni.

A béta-receptorblokkolók más antihipertenzív gyógyszerekkel szemben jobban elterjedtek. Főleg azért, mert velük szemben az emberi szervezet tűrőképessége jobb, s amint a klinikai vizsgálatok során nyilvánvalóvá vált, mellékhatásaik is sokkal gyengébbek. Gyakorlatilag hiányzanak az értágítók terápiáját kísérő szívritmiaiak (ritmuszavarok), nem jelentkezik az a depressziós állapot, amelyet főleg a rezerpines kezelésekben figyeltek meg, és a ganglionbénítók alkalmazásakor fellépő utólagos alacsony vérnyomás sem. Bizonyos mellékhatásokról azonban a béta-blokkolók sem mentesek. Kisebb-nagyobb zsírdékonyságuk az agyi kamrákhoz való eljutásukat segíti elő, s ennek tulajdonítható az olyan mellékhatások jelentkezése, mint az álmatlanság, lidércnyomásos vagy hallucinációs állapotok.

### **Egyéb receptorok**

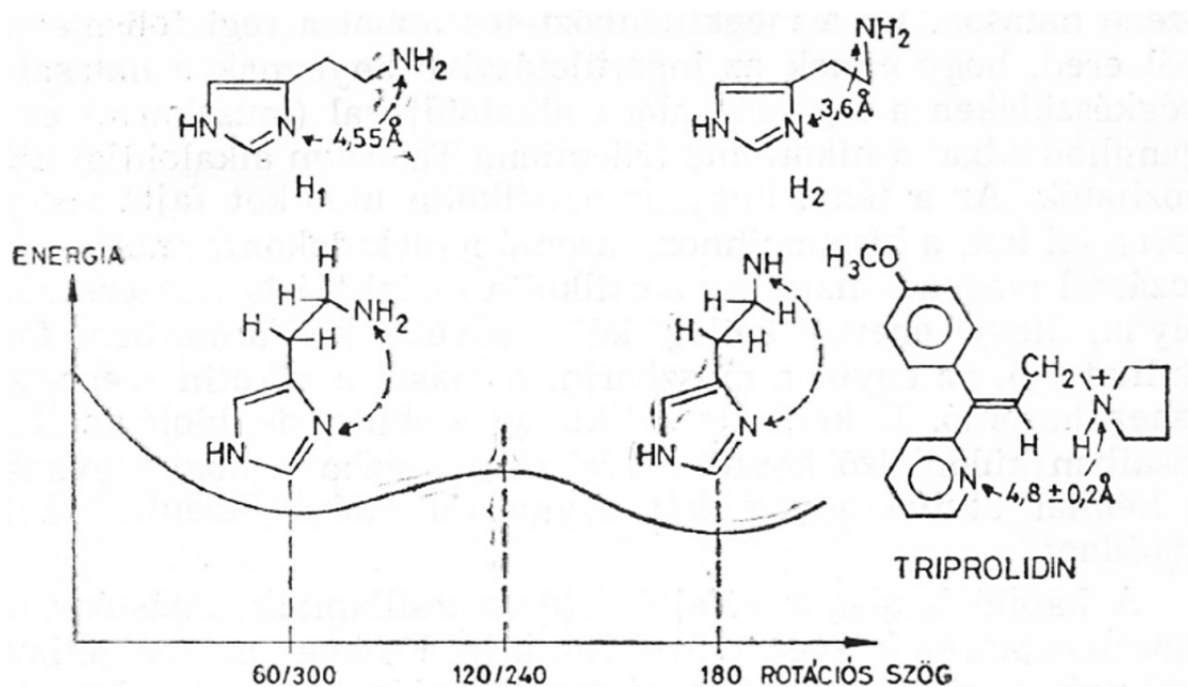
Lehet-e ugyanazzal a kulccsal több, egymástól eltérő szerkezetű zárat nyitni? Lehet-e ugyanazzal az agonistával több receptorra hatni és a kiváltott hatásokat szelektíven elnyomni?

A kutatás egyértelműen igenlő választ adott. Lehetséges egyazon agonista által különböző biológiai hatások kiváltása s ami ennél is fontosabb, a kiváltott hatások közül egyesek megfelelő kémiai szerekkel fel is számolhatók, blokkolhatók, míg a többiek változatlanok maradnak. Viszont e szelektív blokkolás lehetősége azt sugallja, hogy az agonista több, egymástól eltérő szerkezetű, de mégis a neki megfelelő receptorral reagál.

Már régóta ismeretes, hogy a hisztamin a szervezetben lejátszódó allergiás zavarokban játszik döntő szerepet. Az allergiás folyamatokban a hisztamin túltermelődése miatt jellegzetes tüneteket észlelünk. Ezek a következők: a hörgők összehúzódása és az asztmás rohamok jelentkezése, a simaizmok görcse, a kapillárisok tágulása és áteresztőképességének növekedése, és az emiatt jelentkező helyi pirosodások, duzzadások stb. *Bovet* és munkatársai által 1937-ben bevezetett antihisztaminok a túlzott hisztamintermelés eme következményeit számolják fel úgy, hogy a hisztaminreceptorokat a kompetitív antagonizmus alapján blokkolják, vagyis az ezeken közvetített hatásokat elnyomják. Viszont az is ismert, hogy az antihisztaminok többsége a felszabaduló hisztamin széles hatásspektrumából csak a hatások egy részét antagonizálja. Így elnyomják a hisztamin simaizmokra kifejtett görcskeltő hatását, a kapillárisok tágulását, az érfalak permeabilitásának a növekedését, anélkül azonban, hogy a hisztamin által kiváltott gyomorsav-szekréciót csökkentenék. Ezért okkal volt feltételezhető, hogy az antihisztaminok

csak egy bizonyos fajta hisztaminreceptoron közvetített hatásokat számolnak fel, míg a másik típusnak megfelelő hatásokat változatlanul hagyják. Ha viszont két egymástól eltérő hatásokat közvetítő hisztaminreceptor létezik, akkor óhatatlanul adódik a kérdés: a hisztamin molekula is, két egymástól eltérő konformációs állapotban létezik, illetve reagál-e a receptorokkal? Ha igen, akkor a következtetés logikusan az: az egyik konformációs állapotban csak az egyik típusú receptorral, a másik konformációban, az elsőől eltérő, de a neki megfelelő másik receptorral fog reagálni. Szemléletesen ez a térszerkezeti kettősség azt jelenti, hogy ugyanazzal a kulccsal azért tudunk két különböző szerkezetű zárat kinyitni, mert a kulcs a zár szerkezetéhez szervesen hozzáidomul.

A hisztaminmolekula konformációs kettősséget a kvantumkémiai számítások fényesen igazolták. Ezek alapján bebizonyosodott, hogy a hisztamin két, sztereokémiai szempontból egymástól eltérő, de egyforma valószínűséggel előforduló, energetikailag stabilis konformációban létezik. Az egyik térbeli alakban a molekula imidazolgyűrűjének nitrogénatomja és az oldallánc nitrogénatomja közötti távolság 4,55 Å, míg a másik alakban 3,6 Å. Ez a konformációs dualitás a molekula receptorokhoz való kötődését szabályozza. Abban a konformációban, amelyben a nitrogénatomok közötti távolság 4,55 Å, a hisztamin az ún. H-1 receptorokhoz kapcsolódik és azok közvetítésével a simaizmok görcsét, az érfalak tágulását és a permeabilitás növekedését eredményezi. A 3,66 Å -nek megfelelő konformációban az ún. H-2 receptorokhoz kötődik, s ezek közvetítésével a gyomorsósav szekréciójára ad utasítást.



25. ábra. A hisztamin energetikai és konformációs viszonyai

Ezeket, a lényegében elméleti elgondolásokat az antihisztaminokkal végzett gyakorlati kutatások maradéktalanul igazolták. Mivel az antihisztaminok molekulászerkezetileg többnyire a hisztaminhoz hasonlóak, egy gyűrűs és egy oldallánci nitrogénatomot tartalmaznak, az internitrogén távolság megfelelő megválasztásával várható lesz vagy a H-1, vagy H-2 receptorok blokálsa. Az eddig felhasználására kerülő antihisztaminokban az internitrogén távolság 4,6-5 Å között van (például a triprolidinben 4,8 Å), s ezért érthetővé válik, hogy miért csak a H-1 hatásokat számolják fel, anélkül, hogy a hisztamin által indukált gyomorsósav-kiválasztásra befolyással lennének.

Nemrég azonban sikerült egy olyan antihisztamint előállítani, amely csak a H-2 receptorokat blokálsa, vagyis a gyomorsav-szekrécióját csökkenti. Ez a metiamid, amely csak a H-2 receptorokhoz kapcsolódik. Azokhoz, amelyeket a hisztaminmolekula specifikusan csak a 3,6 Å-nyi internitrogén távolságnak megfelelő konformációs állapotban ingerel.

Két különböző receptoron fejti ki hatását az acetilkolin is. A paraszimpatikus végkészüléken az ún. muszkarinszerű hatása nyilvánul meg, a vegetatív ganglionokban pedig a nikotinszerű hatások. Ez a megkülönböztetés abból a régi felismerésből ered, hogy ennek az ingerületátvivő anyagnak a hatásai a végkészüléken a légyölő galóca alkaloidjával (muszkarin) és a

ganglionokban a nikotinnal (*Nicotiana Tabacum* alkaloidja) utánoszhatók. Az a tény, hogy az acetilkolin mindkét fajta receptorra jól hat, a hisztaminhoz hasonló molekulakonformáció-változással magyarázható. Az acetilkolin molekuláris térszerkezete olyan, hogy energetikailag két kedvező konformerben fordulhat elő: az egyik a muszkarin, a másik a nikotin szerkezetéhez hasonló. E két, energetikailag stabilis, de biológiai hatásaiban különböző konformerrel magyarázható, hogy ugyanaz a kémiai átvivő anyag, két egymástól eltérő receptorhoz is kötődhet.

A kábító hatást is kifejtő fájdalomcsillapítók hatásukat az opiátreceptorok közvetítésével fejtik ki. Ezeknek az analgetikumoknak egyik jellemző hatástani tulajdonságuk az, hogy a dózisok hatékonysága egy idő után csökken ezért az azonos hatás eléréséhez szükséges dózis nagyságát fokozatosan emelni kell. Ezzel párhuzamosan kialakul a kábító hatású analgetikumtól való függőség is, a dependencia, amelynek következményei mind az egyén számára, mind a társadalomra nézve rendkívül súlyosak lehetnek. Magát a fájdalomcsillapító hatást tekintve, a klasszikus morfinnál sok százszor erősebb származékokat is sikerült előállítani, de ezek mellékhatásai is nagyobbak voltak. A gyógyszeripar számára ma már nem az a döntő kérdés, sikerül-e a morfinnál hatásosabb analgetikumot találni, hanem az, hogy milyenek a vizsgált vegyületek mellékhatásai és kialakul-e a megszokás és a tőlük való függőség. Ezért van különösebb jelentősége a morfint, vagy hozzá hasonló analgetikumot fogadó opiátreceptorok tanulmányozásának.

A kábító analgetikus hatást közlő opiátreceptorok is jellegzetes differenciáltságot mutatnak. Az analgetikus hatással együttjáró mellékhatások vizsgálata alapján, három különböző opiát-receptorhelyet tételeznek fel. Ezek a  $\mu$ ,  $\kappa$  és  $\delta$  receptorok. A morfin a  $\mu$  receptorok tipikus agonistája, a keto-ciklazocin a  $\kappa$  receptoré, míg egy harmadik vegyület (az ún. SKF10047) a  $\delta$  receptoroké. Azt, hogy mindhárom vegyület fájdalomcsillapító hatású úgy bizonyították, hogy a naloxon, a morfin jellegzetes antagonistája, a fenti vegyületek fájdalomcsillapító hatását teljesen felszámolja. Az analgetikus hatással együttjáró mellékhatások vizsgálata alapján jutottak el az opiátreceptorok osztályozásához. A kifejtett mellékhatásokat az alábbi táblázat foglalja össze:

8. táblázat

Mellékhatás	Receptorhely		
	$\mu$ (morfin)	$\kappa$ (keto-ciklazocin)	$\delta$ SKF 10047
Pulzus	↓	0	↑
Pupilla	↓	↓	↑
Légzésgyorsulás	↓	0-?	↑
Testhőmérséklet	↓	0-?	↑
Kutyákon megfigyelt viselkedés	Közömbösség	Szedáció	Delírium
	↑ növekedés	↓ csökkenés	0-? kétséges

A jelenleg kiterjedt opiát-receptorkutatást és a különböző receptormodellek felállítását a megszokás és a dependencia motiválja. Az opiátreceptorok megismerésével valószínűleg lehetőség nyílik majd olyan analgetikumok előállítására, amelyeknél ezek a jelenségek kevésbé súlyosan jelentkeznek. Nemrég sikerült egy olyan morfinszármazékot előállítani, az azidomorfint, amely fájdalomcsillapító hatékonyságát tekintve a morfinnal vetekszik, de mellékhatásai gyengébbek, és a hozzászokás valamint a dependencia tünetei alig jelentkeznek.

### Receptorok izolálása

Nagyon sokáig a receptorok létezésére csak a biológiailag aktív anyagokkal való kapcsolódásukból, a gyógyszerek szelektív hatásából következtettek. Felépítésükről, szerkezetükről, viselkedésükről nagyon sokat megtudtunk így is. A „kézzelfogható” bizonyíték megszerzéséhez azonban elengedhetetlenül szükséges volt izolálásuk, tisztításuk és szerkezetfelderítésük.

Az eddig elért eredmények még csak a kezdetet jelentik. A receptorok sokfélesége és szerkezetük bonyolultsága nehezíti az ilyen irányú kísérleteket, de létezésük konkrét bizonyítása izolálásukkal már megtörtént.

A receptorok izolálására tett próbálkozások még a hatvanas évek elejére nyúlnak vissza, de sikeres elkülönítésükről és szerkezetük részleges feltárásáról csak a hetvenes években számoltak be a kutatók. A legjobb eredményeket a nikotinérzékeny acetilkolin-receptorok körében érték el. A receptorok elkülönítésében a fő nehézséget az jelentette, hogy a szinaptikus rés izom felőli oldalán nagyon kevés a receptor. A szükséges „nyersanyag” tehát kevés volt. Szerencsére az

összehasonlító élettan már régóta ismerte, hogy az elektromos ráják és angolnák elektromos szerve nem más, mint egy neuromuszkuláris végkészülék, egy olyan izomsejttömeg, amelyben acetilkolin hatására az izommembránon olyan ionvándorlás következik be, amely azután erős elektromos kisülést eredményez. Létezik tehát egy olyan szerv, amelynek felületén nagyszámú receptor van. Ez szolgált az acetilkolin-receptorok izolálásában nyersanyagként.

A Salk-intézetben az Amazonas vidékéről származó elektromos angolnákat használták erre a célra. Évekig tartott, míg bonyolult elválasztási és tisztítási eljárásokkal néhány milligramm izolált receptor birtokába jutottak. Radioaktív izotóppal nyomjelzett, kis molekulásúlyú fehérjetípusú anyagból álló kígyóméreggel izombénulást értek el az angolnákon. Ezzel az acetilkolin receptorához irreverzibilisen kötődött idegméreggel (alfa-bungarotoxin), amely véglegesen gátolta a kolinerg transzmissziót, a receptorokat egyrészt lokalizálni lehetett, másrészt a bonyolult elválasztások során (a legkülönbözőbb kromatográfiás és elektroforézisen alapuló elválasztási módszereket alkalmaztak) a sugárzás mérésével követni lehetett az idegméreg-receptor komplex útját.

Az így nyert nagyon kevés porszerű anyagról azonban még be kellett bizonyítani, hogy valóban azonos az acetilkolint kötő receptorral. Ez egy nagyon érdekes, immunológiai kutatások eredményeit is alkalmazó, kísérlet sor segítségével sikerült.

A myasthenia gravis néven ismert betegségről (ez az egyáltalán nem ritka és nem is éppen enyhe betegség az akaratlagos izmok mozgásképtelenségig fokozódó fáradékonyságában nyilvánul meg) a hatvanas évek végén kiderítették, hogy oka az izmokon levő acetilkolint érzékelő receptorok pusztulása. E receptor elhalást a szervezet immunrendszerében bekövetkező „hibának” tulajdonítják. Úgy tűnik, hogy a baktériumokkal és vírusokkal szembeni védelmet nyújtó immunrendszer valami hiba folytán a receptorokat is elpusztítja. Így természetesen elmarad az ingerülettovábbítás, az izmok összehúzódása, és ez izomsorvadáshoz vezet. E betegség etiológiájának megismerése sugallta azt az ötletet, hogy az angolnák elektromos szervén található receptorokat immunológiai módszerekkel vizsgálják. Az izolált receptor-„port” vízben oldva tengerimalacokba fecskendezték. Két hét alatt valóban kitermelődtek az antigénként viselkedő acetilkolin-receptorok elleni specifikus antitestek, és a kísérleti állatok a myasthenia gravis tüneteit mutatták. Az antitesteket tartalmazó szérum kezeletlen állatokon is izombénulást váltott ki. Patkányok vagy nyulak az antitestet tartalmazó szérum befecskendezését követő nyolc-tizenegyedik napon fokozatosan elgyengültek, majd elpusztultak. A felboncolt

kísérleti állatok ideg-izom szinapszisának membránjait elektronmikroszkóp alatt vizsgálva megállapították, hogy a membrán pont ott töredezett fel, ahol a legtöbb acetilkolinreceptor található.

A ragyogó logikával felépített kísérlet, bár közvetett úton, bizonyítékot jelentett arra, hogy az angolnak szervéből izolált anyag valóban receptor tulajdonsággal rendelkezett.

Jelentős haladást értek el az inzulin receptorának izolálásában is. Az inzulinnak, mint a hasnyálmirigy hormonjának, nagy szerepe van a vér cukorszintjének és a zsírok lebontásának a szabályozásában. Receptorának megismerésétől nagyon sok létfontosságú életfunkció gyógyszeres szabályozása remélhető. Akárcsak az acetilkolin-receptor esetén az inzulinreceptorok lokalizációját is radioaktív izotóp segítségével valósították meg. 125-ös jódizotópot tartalmazó jodoinzulint kapcsolva a receptorokhoz, sikerült mennyiségi összefüggést megállapítani a sejthártya jól meghatározott receptorpopulációja és az inzulin által kifejtett biológiai hatások között. Izotóp módszerek oszlopos kromatográfiával való kombinálásával sikerült inzulinreceptort elkülöníteni is.

Még számos más bioaktív anyag (például hormonok, katekolaminok, glukagon stb.) receptorát tanulmányozták az utóbbi években.

A receptorok elkülönítésében és szerkezetük felderítésében az eddig elért eredmények még kevés konkrétumot tartalmaznak. Molekulasúlyukat csak közelítőleg sikerült megállapítani. Például az acetilkolin-receptor molekulasúlyára vonatkozó adatok 270 000- és 660 000 között váltakoznak. Fehérjekomponensükből 40-60 000 molekulasúlyú peptidláncokat sikerült meghatározni. Mindez még nagyon kevés ahhoz, hogy az óhajtott célt - a gyógyszermegtervezést - el lehessen érni.

A szervezet endogén anyagainak, valamint a gyógyszereknek megfelelő receptorok kutatása nagyon intenzív az utóbbi időben. A kulcs-zár hasonlathoz visszatérve, a zár megismerése nagyon sokat segíthet a kulcsok megtervezésében. Remélhető, hogy a receptoroknak - mint zárnak - teljesebb megismerése nemcsak a bonyolult életfolyamatok jobb megértését fogja eredményezni, hanem az új gyógyszerek kifejlesztéséhez is hozzájárul.

### **Mi várható 2000-ig?**

A neurokémiai transzmisszió mechanizmusával és azon belül a különböző receptorok (különösen az adrenerg béta-1 és 2) funkcionalitásával, feltehetően ízelítőt adtunk az életfolyamatok rendkívüli bonyolultságából. Pedig az eddig felsoroltak csak töredékét jelentik a



tanulmányozott és megismert életfolyamatoknak, még ezen a szűk területen belül is. Az idegingerület áttevődését fiziológiás körülmények között még számos, a mediátor metabolizmusa során képződő vagy attól függetlenül a rendszerben levő anyag állandóan módosítja, modulálja. Ezért a modern ingerület-átvitelt értelmező teóriák az úgynevezett modulátor anyagoknak is nagy szerepet tulajdonítanak. Különösen a központi idegrendszer hálózatában van jelentős szerepük az olyan anyagoknak, mint a szerotonin, hisztamin, dopamin, glicin, glutaminsav stb. Egyelőre inkább csak a vegetatív idegrendszer perifériás részén ismerjük a kémiai transzmisszió menetét és szelektív befolyásolhatóságának módját. A többi területen még nagyon sok a nyitott kérdés, megválaszolásukat valószínű csak a jövő hozza el.

Amint azt már többször említettük, az életfolyamatok intim megismerésétől várjuk elsősorban a gyógyszerkutatás fejlődését. A molekuláris szinten lezajló folyamatok feltárása mindig lehetővé teszi ezek kémiai szerekekkel történő befolyásolását is. Ezért a gyógyszerkutatás perspektívái mindig kapcsolódnak az alapkutatást jelentő fiziológiás kísérletekhez. Természetesen nemcsak az idegingerület-áttevődés, hanem az életműködés minden területén.

Hogy a gyógyszerkutatásban mi várható az elkövetkező évtizedektől, azt nagyon nehéz megjósolni. Egyes gyógyszer családok fejlődési irányát esetenként már érintettük. Most összefoglalásként vizsgáljuk meg csak azt, hogy melyek azok az általános problémák, amelyek várhatóan a közeljövő új gyógyszereinek kifejlesztését elősegítik.

Az említett élettani kutatások mellett a receptorkutatásnak, a fermentáción alapuló eljárások kidolgozásának „a manipulált” génállományú baktériumokkal folytatott kísérleteknek és a szerkezet-hatás közti összefüggések mennyiségi meghatározásának, minden valószínűség szerint főszerep jut majd az évezredforduló gyógyszerkutatásában. Ejtsünk egypár szót csak ez utóbbiról, mert a többit már részben érintettük.

A gyógyszervegyészetben alkalmazott szerkezet-hatás kutatások célja, hogy számszerű formában fejezzék ki a molekuláris szerkezeti sajátosságok és a biológiai hatás közti összefüggést. Ezzel az empirikus megalapozottságú gyógyszerkutatást a racionális egzakt tudományokhoz akarják közelíteni és ezzel költség és időigényes kísérletek egész sorát megtakarítani. Az ilyen irányú kutatások gondolatmenete közös: számszerű formában kell kifejezni a hasonló szerkezetű vegyületek - általában egy azonos alapvázat tartalmazó gyógyszer család - szerkezetelemei és a biológiai hatás közti összefüggést. Így, a lényegében csak szubsztituensekben különböző vegyületeket biológiai hatásuk alapján rangsorolni lehet. E rangsorolás alapján, a különböző

biológiai hatások szerkezetelemekhez (szubsztituensekhez) rendelhetők. Ez viszont lehetővé teszi azt, hogy egy új gyógyszer megtervezésénél, a kívánt biológiai hatást a legcélszerűbb szerkezetelem beépítésével megközelítsük. Ennek a főleg elméleti szempontból nagyon jelentős kutatási területnek a gyakorlati haszna az, hogy segítségével, a vegyületek sokaságából számításokkal ki lehet zárni az eleve hatástalanokat.

A gyógyszerkutatás perspektívájával foglalkozó kutatók nagy jelentőséget tulajdonítanak az állatkísérletes módszerek fejlesztésének is. Mivel számos olyan betegség ismeretes (pl. epilepszia, szkizofrénia stb.), amelynek állatkísérleti modellezése még nem ismeretes, ez nagymértékben gátolja az ilyen betegségek elleni gyógyszerek kikísérletezését. Itt elsősorban az állatkísérleti modellbetegségek „előállításától” várják az áttörést.

A felsorolt kutatási és kísérleti módszerek eredményeként, feltehetően a következő gyógyszertípusok és gyógyszer családok megjelenése várható az eljövendő két évtizedben:

A krónikus fertőzések (tüdő-, vese-, esetleg ízületi és reumatikus bántalmak) leküzdésében egyrészt széles spektrummal rendelkező, másrészt behatárolt hatású, de nagyon hatékony antibiotikumok;

hatékony kemoterapeutikumok a vírusos és daganatos megbetegedésekben;

valószínű, hogy az immunológiai kutatások újabb szérumokat és vakcinákat eredményeznek, és ezekkel a szervezet ellenállóképessége növelhető lesz;

radioaktív izotópok felhasználásától egyrészt a betegségek könnyebb felismerhetőségét, másrészt a sugárzással történő kezelés célszerveken történő megvalósítását várják.

Minden előrejelzésben központi helyet foglalnak el a szív-érrendszer gyógyszerei. Valószínű, még hatékonyabb szervszelektív gyógyszerek, vérnyomáscsökkentők, infarktusmegelőzők, vagy az esetleg bekövetkezett infarktus vagy koszorúértrombózis következményeit az első órákban felszámoló gyógyszerek jelentik a jövőt e területen.

Feltehetően tovább fejlesztik az agyérelmeszesedést megelőző vagy csökkentő gyógyszereket, és az élet aktív periódusát meghosszabbító „fiatalító” készítményeket.

Várható jó antidepresszánsok megjelenése, a parkinsonkór gyógyítása, valamint a cukorbetegség „per orális” kezelése.

A közeljövőtől várjuk az örökletes betegségek felszámolását, valamint a szervátültetéseket nehezítő immunreakciók visszaszorítását.

A családtervezésben szerepet játszó fogamzásgátlás már eddig is látványos eredményeket ért el. A jövő, érthetően, az egyre kevesebb hormonalapanyagokat tartalmazó készítményeké. Az alkalmanként szedhető fogamzásgátló tabletta már realitás. Hamarosan lesz majd olyan készítmény is, amelyet egy hónapnál is nagyobb időközökben - félévenként, esetleg évenként - kell csak szedni, és előrehaladt kísérletek folynak a férfiak által szedhető pirulákkal is.

A gyengén fejlett és fejlődő országok megnövekedett gyógyszerigénye új megvilágításba helyezte az ú.n. trópusi megbetegedések gyógyszereit. A malária és az álomkór még mindig nagy problémát okoz az egyenlítő környékén, ott ahol a világ népességének nagy hányada él. A demográfiai előrejelzések szerint a meleg égövi népszaporulat a legnagyobb, és egyre inkább számolni kell e lakosság más földrajzi környezetbe való vándorlásával is. Bár a gyógyszerkutatás kulcspozícióit kezükbe tartó országokat e trópusi betegségek csak közvetetten érintik, elengedhetetlen az ilyen irányú kutatások továbbfejlesztése.

A jövőre vonatkozó előrejelzéseket még nagyon sokáig sorolhatnánk. Mint minden más szakterületen, a gyógyszerkutatásban is divat lett a trendek, a prognózisok készítése. Pedig azt, hogy konkrétan milyen gyógyszerekkel fogunk rendelkezni évszázadunk végére, csak nagyon nagy hibaszázalékkal lehet előrelátni. Annyit azonban minden kétséget kizárva és nyugodt lelkiismerettel állíthatunk, hogy a gyógyszerkutatás minden újabb eredménye feltétlen hozzájárulást jelent majd a betegségek leküzdéséhez és így az egészségügyi és életkörülmények megjavításához. Reméljük, mindez egy testileg és szellemileg egészségesebb generáció megteremtését is elősegíti.

## FONTOSABB FORRÁSMUNKÁK

1. Andrási Ferenc dr.: *Racionális gyógyszerkutatás komputerrel*, Gyógyszerészet, 17. (9), 337, (1973).
2. Ariëns, E. J.: *Drug Design*, Academic Press, N. Y., London, 1971.
3. Bedeleanu, D.: *Medicamente programate - principii, forme, aplicații, perspective, limite*. Practica farmaceutică, București, 1978 com. 12 és 1979 com. 18.
4. *Beta blockers*. Edited by Helmut Lydtin and Georg Lohmöller, Hans Huber Publishers. Bern. Stuttgart. 1980.
5. *Beta-blockers and the central nervous system*. An international symposium. St. Moritz. 5-6. January 1976. Hans Huber-Publishers. Bern, Stuttgart. Vienna. 1977.
6. Burger, A.: *Medicinal Chemistry*, Third Edition, Wiley-Interscience New York - London - Sydney -Toronto, 1970.
7. Ciorănescu, Ecaterina: *Medicamente de sinteză*, Ed. II., Editura tehnica, Bucuresti, 1966.
8. Dávid Ágoston: *A gyógyszerbiztonság és minőségellenőrzés legfontosabb szempontjai*, Gyógyszerészet, 24. (1), 1, (1980).
9. Fülöp Zsigmond: *A bölcsek köve*, Műszaki könyvkiadó, második átdolgozott kiadás, Budapest, 1957.
10. Gozariu Liviu: *Hormonii in biologia contemporana*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
11. Izsák Sámuel: *Farmacia de-a lungul secolelor*, Editura Stiintifica și Enciclopedica, București, 1979.
12. Knoll József: *Gyógyszertan*, Negyedik átdolgozott kiadás, Medicina könyvkiadó, Budapest, 1979.
13. Dr. Kulcsár Gizella és Nász István: *A víruskemoterápiás kutatások jelenlegi helyzete*, Gyógyszerészet, 14 (7), 248, (1970).
14. Pop, S., Cuparencu, B., Tereza, Bârză, Kory, M și Safta, L.: *Receptorii farmacologici*. Editura Dacia. Cluj-Napoca, 1977.
15. *Progress in Drug Research*. Edited by E. Jucker. Basel, Stuttgart. Vol. 14. (1970); Vol. 20. (1976).
16. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Ed. XV., Mack Publishing Co., 1975.
17. Römpf, Hermann dr: *Chemielexikon*, Stuttgart, 1958.

18. Szám László dr.: *Új lehetőségek és megoldandó problémák a jövő gyógyszerkutatásában*, Gyógyszerészet, 19. (9), 338, (1975).
19. Szentmiklósi Pál: *A gyógyszerkutatás és gyógyszerkincs fejlődésének fő irányai*, Gyógyszerészet, 13. (3), 108, (1969).
20. Weissbuch, S.: *Aspecte ale cercetări și lansării produselor medicamentoase originale*, Comunicare prezentata la Primul Simpozion al Medicamentului Românesc, Editura Medicală, București, 1979.
21. Valamint az „Arzneimittel Forschung”, „Die Pharmazie”, „Die Pharmazeutische industrie”, „Farmacie” és „Gyógyszerészet” szakfolyóiratok 1965-1980-as évfolyamai.

## TARTALOM

BEVEZETÉS .....	2
I. A MÚLT .....	4
A GYÓGYFÜVEKTŐL A SZINTETIKUS GYÓGYSZEREKIG ( <i>Buchwald Péter</i> ) .....	4
Varázslók és varázsszerek .....	4
Az ókor gyógyásza és gyógyszerei .....	5
A bölcsék köve és a „materia medica” .....	8
A jatrokémia kora .....	10
„Hideg fej, meleg láb, üres gyomor” .....	12
A korszerű gyógyszerkémia hajnala .....	13
Allopátia és homeopátia .....	14
A kemoterápia alapjai .....	17
Paul Ehrlich .....	20
Ehrlich a gyógyszerek hatásmechanizmusáról .....	22
Receptorok és farmakofor csoportok .....	24
A korszerű gyógyszerkutatás alapja: a „team”-munka .....	26
Szerencsés körülmények összejátszása .....	27
Megjelennek a szulfamidok .....	28
Szerkezet és biológiai hatás .....	31
A mai gyógyszerkutatók vágyálma .....	34
A kompetitív antagonizmus .....	34
A folsav tanúbizonysága .....	36
Fleming és az antibiotikumok .....	38
A penicillin rögzítő diadalútja .....	40
A sztreptomycin és a többiek .....	44
A baktériumok ellenállása .....	45
A „fertőző rezisztencia” .....	47
Az úgynevezett félszintetikus készítmények .....	48

Csak részben tisztázott...	48
A vitaminok	50
Az adrenalintól a fogamzásgátlókig	51
A nyugtatók, altatók tömege	52
A korszerű gyógyszerkutatás „irányjelzői”	52
II. A JELEN	54
A GYÓGYSZERNAGYIPAR ÉS A TÁRSADALOM ( <i>Buchwald Péter</i> )	54
Sok-sok ezer tonna gyógyszer...	54
Egy kis gyógyászati demográfia	55
Fogamzásgátlók és divatgyógyszerek	56
Nem rossz üzlet...	57
A gyógyszerskála szélesítése	58
A contergan-tragédia	59
Hogyan tovább?	61
Az idő többek közt pénz is!	62
A daganatos megbetegedések kemoterápiája	64
A rákkeltő anyagok vizsgálata	67
Csak 5% a különbség	68
A járható út	69
A víruskemoterápiás kutatások mai állása	70
Az interferon nem szokásos ellenanyag	72
A manipulált génállományú baktériumok	73
„...forradalom küszöbén állunk...”	74
Az új gyógyszerek iránti igény	75
Ami a társadalmi nevelés feladata volna	76
Az ideális kiindulópont	77
És milyenek a lehetőségeink?	79
A legesélyesebbek kiválasztása	80
A szintetikus előállítás kérdése	81
A proszttaglandinok terápiás értékesítése	82
Kis módosításra jelentős változás	83

A modellezés módszere.....	84
A „hatócsoporthoz” beépítése .....	86
A vegyületek gyógyszerhatástani vizsgálata.....	93
A klinikai hatékonyság .....	100
Az ipari gyógyszerkutatás .....	106
Egyidős a gyógyszerekkel!.....	111
III. TÁVLATOK ÉS LEHETŐSÉGEK ( <i>Bodor A. András</i> ).....	116
HOGYAN HATNAK A GYÓGYSZEREK?.....	116
Sajátos sejtalkotó elemek .....	116
Tehát mi a receptor? .....	117
Az enzimek szerkezetéről és fajlagosságáról .....	118
Enzim-szubsztrátum kapcsolat .....	119
A fehérjeszerkezet motilitása mint az enzimműködés alapja.....	121
A gyógyszer-receptor kölcsönhatás.....	124
Hidrogénhíd és kovalens kötések .....	125
A gyógyszer-receptor komplex kialakulását befolyásoló tényezők.....	129
Agonisták, kompetitív és nem kompetitív antagonisták .....	131
A receptorok makromolekuláris perturbációja.....	135
Az ingerátvitel kémiai hordozói .....	136
Hogyan válaszol a sejt? .....	147
A citoszol receptorok szerepe.....	149
Alfa- és béta-receptorok .....	150
Ahlquist választóvonalak .....	151
Egy szerkezetileg módosított izoprenalin-molekula... ..	154
Változatosságok és hasonlóságok.....	156
A béta-receptorok osztályozása és a szervszelektív béta-blokkolók.....	158
A stressz és a béta-receptorblokkolók .....	163
Egyéb receptorok.....	173
Receptorok izolálása.....	177
Mi várható 2000-ig? .....	179



FONTOSABB FORRÁSMUNKÁK.....	183
TARTALOM.....	185







Megjelent a Magyar Népköztársaság  
és Románia Szocialista Köztársaság közös könyvkiadási  
megállapodása keretében

A könyv szerkesztője: DÁNÉ TIBOR  
Műszaki szerkesztő: MOLNÁR ATTILA

A megjelenés éve: 1981. A nyomás megkezdése: 1981.VI.18.  
A nyomdai ívek száma: 12.25. A megrendelés száma: 2008.  
Papír: famentes 70 g/m<sup>2</sup>. Alak: 16/54×84.

Készült a Kolozsvári Nyomdaipari Vállaltnál  
Kolozsvár-Napoca, Lenin út 146. sz.  
Románia Szocialista Köztársaság



