



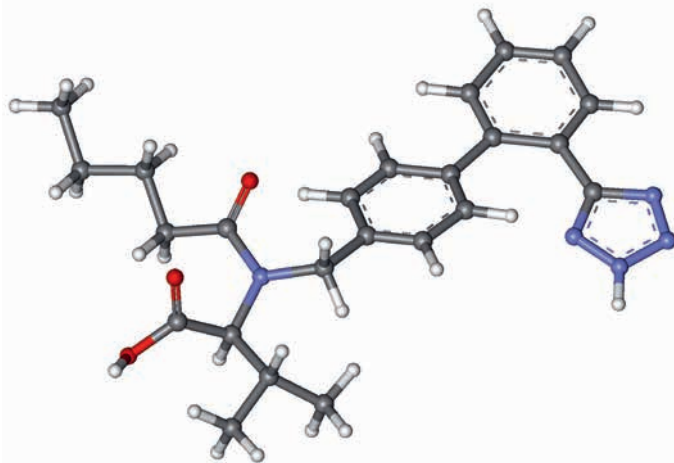
Szorongáskeltő gyógyszerek – a valzartán-ügyről szakmai szemmel

2018. június 29-én robbant a bomba: az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) több vérnyomáscsökkentő gyógyszer forgalmazását felfüggesztette, mert felmerült, hogy minőségi hibás lehet az érintett készítmények hatóanyaga. A huszonhét felfüggesztett forgalmazású szer mindegyike valzartánt tartalmazott hatóanyagként. A valzartán vérnyomáscsökkentő hatású vegyület, hatását az angiotenzin II receptorainak gátlásával fejtí ki. Az angiotenzin II olyan fehérje, amely az emberi szervezet hormonjaként érösszehúzó, és ezáltal vérnyomásemelő hatással rendelkezik. A szervezetben az angiotenzinogén nevű fehérjéből előbb angiotenzin I, majd ennek további átalakulásával (aminosavak lehasadásával) angiotenzin II képződik. Magas vérnyomás esetén a beavatkozás egyik módja az angiotenzin II hatásának meggátlása. Ez gyógyszerekkel kétféleképpen lehetséges: vagy megakadályozzuk a vegyület képződését, vagy pedig gátoljuk hatását azokon a receptorokon, amelyeken keresztül a vérnyomásemelő aktivitást kifejti. A valzartán ez utóbbi módon csökkenti a vérnyomást.

A valzartán nem az egyedüli gyógyszer, amely ilyen módon fejtí ki aktivitását. Egyéb, hasonló szerkezetű és nevű hatóanyagok („-zartánok”) is léteznek. A valzartán előnye (a többi -zartánhoz képest), hogy az angiotenzin-receptorok altípusai közül kifejezetten azt gátolja, amelyik a vérnyomás szabályozásában játszik szerepet (AT1), és alig hat arra, amelyik gátlása a vérnyomás szempontjából mellékes, ugyanakkor mellékhatásokkal járhat (AT2). Ezt úgy is mondhatjuk, hogy a vegyület hatása nagyon szelektív, ami gyógyszerek esetén általában előny.

A valzartánnal, mint gyógyszermolekulával, nincs is semmi baj. A baj abból fakadt, hogy a vegyület gyártása során szennyezőként egy olyan vegyület képződött, amely mérgező, és sajnos ezt a vegyületet nem távolították el a gyógyszerek előállítására használt nyersanyagból. Hogy történhet ilyen? Elfogadható magyarázat nincs – ilyen nem történhet. De mivel mégis megtörtént, érdemes kicsit közelebbről megvizsgálni az ügyet.

A valzartán előállítására több kémiai szintézisút ismert. Mindegyiknek megvannak a maga jellemzői, például az, hogy a szintézis során milyen melléktermékek keletkeznek és milyen koncentrációban. Ennek tudatában a gyártási eljárás következő lépésében 1) a nemkívánatos anyagokat eltávolítják, és 2) folyamatos ellenőrző mérésekkel megbizonyosodnak arról, hogy nemkívánatos anyagok egészségre veszélyes mennyiségben ne legyenek a végtermékben (ami tulajdonképpen nem is végtermék, hanem egy további feldolgozásra szánt hatóanyag). Jelen esetben az történt, hogy a világ egyik legnagyobb, valzartánt gyártó üzemében, a kínai Zhejiang Huahai Pharmaceuticalsnál a korábbi szintézist módosították, s ennek eredményeként egy olyan vegyület képződött a gyártás során, ami potenciális veszélyt jelenthet. Ez még nem lenne baj feltétlenül, ha ennek eshetőségére gondoltak volna, s a káros vegyületet valamilyen tisztítási módszerrel eltávolítják, szintjét pedig folyamatosan ellenőrzik a gyógyszergyártásra felhasznált alapanyagban. Egészen furcsa módon erre a gyárban nem gondoltak (?), a veszélyes vegyülettől nem tisztították meg a hatóanyagot, annak koncentrációját nem mérték, nem monitorozták. A hibát, a szennyezést egyetlen gyógyszergyár, egyet-



A „kabátlopási ügybe” keveredett valzartán

len gyógyszer-engedélyező/ellenőrző hatóság sem észlelte éveken át (sajtóhírek szerint a szintézist 6 évvel ezelőtt módosították, így elvileg akár már hat éve szennyezett lehet a kínai üzemből kikerülő valzartán).

Hogyan lehetséges ez? Hát úgy, hogy szellemi tulajdonvédelmi okokból a hatóanyagot felvásárló gyáraknak nincs teljes hozzáférésük a gyártási leíráshoz – így ők nem gondolhattak az új szennyező jelenlétére. A nemzeti gyógyszer-engedélyező hatóságok sem férnek hozzá ezekhez az információkhoz. Európában az EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines, Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság) ismerhette meg a szintézis megváltoztatásának körülményeit. Hogy ott miért nem gondoltak a most sajtóhírekbe került szennyezés lehetőségére, máig megválaszolatlan kérdés.

A valzartán-botrányt „okozó” vegyület egyébként az *N*-nitro-dimetilamin (NDMA). Ez a vegyület azon túl, hogy ismertén rákkeltő hatású, jelen van a cigarettafüstben és számos élelmiszerben: halakban, sörben, füstölt és pácolt húsokban. Mint a karcinogén anyagok általában, az NDMA nem okoz feltétlenül rákot, azonban fogyasztásának mértéke és gyakorisága összefügg a daganatos betegségek kialakulásának rizikójával. Magyarán: az NDMA fokozza a rák kockázatát (elsősorban a májrákét). A karcinogén anyagok esetén nem mindegy, hogy milyen dózisban kerülnek be a szervezetbe. Egy viszonylag friss spanyol felmérés szerint a napi átlagos NDMA-bevitel az élelmiszerekkel és italokkal 0,1 mikrogramm. Korábbi adatok szerint ez a szám akár 1-2 mikrogramm is lehet, és erősen függ a hús- és sörfogyasztás mértékétől. Hazai adatok nem ismertek, de gyanítom, hogy mi, magyarok a jelentősebb fogyasztók közé tartozunk...

Az Európai Gyógyszerügynökség 2018. augusztusi sajtóközleménye szerint a szennyezett valzartán átlagosan 60 ppm NDMA-t tartalmazott. Az EMA állatkísérleti eredményeken alapuló kalkulációja szerint a valzartán maximális napi dózisának (320 mg) hét éven át való fogyasztása esetén az NDMA-szennyezés 5000 betegnél eggyel növeli a daganatos megbetegedések számát. Értetetőbben: Európában az emberek kb. egyharmadánál alakul ki rákos megbetegedés életük során, azaz 5000 emberből kb. 1667 lesz rákbeteg – a valzartánt szedők közül 1668.



Tanulságos egyébként, hogy a hazai felfüggesztés napján azonnal megjelentek azok a kritikus hangok, amelyek a hazai hatóságot kárhoztatták (ilyen is csak nálunk történhet, lám, Nyugat-Európában nincs ilyen probléma stb.). Azok, akik a nemzetközi fejleményeket követik, tudhatják, hogy hazánk az elsők egyike volt, aki lépett: az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) július 5-én, az amerikai hatóság július 13-án hozott intézkedést.

Sajnos, ez a számos kérdőjelet felvető ügy visszafordíthatatlan károkat okozott a betegek bizalmában. Mit ér ezek után az a gyak-

ran hangoztatott közhely, hogy a gyógyszerek biztonságossága magas szinten ellenőrzött és bizonyított? Igaz, hogy ez az egyetlen eset elenyésző arányt képvisel a sok ezer gyártóhoz és hatóanyaghoz képest, de a közbizalomban esett károk nagyon súlyosak. Remélhetőleg a botránynak lesz haszna is, amennyiben a szabályokat és/vagy azok alkalmazásának gyakorlatát úgy változtatják meg, hogy hasonló a jövőben biztosan ne fordulhasson elő.

Csupor Dezső

A problémát kell megtalálni

Beszélgetés Tim Hunt Nobel-díjas biokémikussal

A Budapesten megrendezett Molecular Frontiers szimpóziumon kiemelkedő tudósokkal találkozott a jórészt diákokból és fiatal kutatókból álló közönség (MKL, 2017. november). Tim Hunttal – aki 2001-ben Paul Nurse-szel és Leland H. Hartwell-lel megosztott élettudományi vagy orvosi Nobel-díjat kapott a sejtosztódás szabályozásának feltárásában elért eredményeiért – az előadások egyik szünetében beszélgettünk.

A sejtek belső rendszerének megismerése el sem kezdődhetett volna az olyan kutatások nélkül, mint amelyeket Ön is folytatott. Hogyan emlékszik vissza a „hőskorszakra”?

Nagyon szerettem azt a munkát: érdekes sejt kivonatokkal dolgoztam, és mindig a teljes rendszer viselkedését akartam látni. Folyton babráltam, hozzáadtam, kivettem valamit a mintákból. Korábban molekuláris fiziológusnak neveztem magam, de úgy látom, elcsórták tőlem ezt a kifejezést. Ma rendszerbiológiának hívják a kutatási területemet. A rendszerbiológiáról sokaknak az jut az eszébe, hogy az égvilágon mindent meg kell mérni, amit csak lehet. Szerintem egyszerű rendszerekkel érdemes kezdeni, és azokon kell fogást találni. Mi a lehető legkevesebb komponensből igyekszünk összerakni a rendszereinket – annyi-ből, amennyi már elégnek látszik ahhoz, hogy a teljes rendszer viselkedését megmagyarázzuk.

Őrült izgalmas, amikor kiderül, hogy nem jól csinálunk valamit – mert rossz válaszokat kapunk, ellentmondásokba keveredünk –, és újra kell kezdenünk az egészet. Csodálatos párbeszéd folyik a kísérlet és az elmélet között. Az ember kijavítja a hibákat, látja, hogy legközelebb is minden jól működik, aztán új hibát talál. Érdekes, mennyire „elszállhatunk”, ha csak kicsit is rosszul értelmezzük valamit; ilyenkor visz-



Tim Hunt az ELTE Gömbaulájának pódiumán

szá kell rángatni magunkat a valóságba. Rettenetesen élveztem!

Büszke vagyok az eredményekre, amelyeket jórészt a munkatársaimmal értem el. Sok aspektust már rendesen értünk, de temérdek olyan részlet van, amit még nem látunk tisztán. Azért már sejtjük, hogy merre keressük a magyarázatot.

Eleinte egyedül dolgozott, fillérekből, de a kutatás sokat változott a...

...nem hiszem, hogy olyan sokat változott! Én a „small science”-ben hiszek. Az emberi genom meghatározása természetesen nagyléptékű munka volt, de egészen kis laborokban is sok mindent meg tudunk

csinálni. Ez nem kerül sokba. Az embereket viszont rendesen meg kell fizetni.

Egyre több labor támaszkodik a DNS-szekvenálásra, ami drága.

Ma már olcsóbb. Rengeteget költünk a kutatásra, de ez valószínűleg elkerülhetetlen. Hosszú periódusaink voltak, amikor haszontalan dolgokkal foglalkoztunk, mert meg kellett keresnem, hogy mi felel meg az érdeklődésünknek, a képességeimnek. Azt szoktam mondani a fiataloknak, hogy a kutatásban a jó probléma megkeresése a legnehezebb. Néha nagyon egyszerű kérdéseket teszünk fel, de a válaszok olyan bonyolultak, hogy nem tudjuk