

Gyógyszerészet

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZETI TÁRSASÁG LAPJA

Felölős szerkesztő: DR. BRANTNER ANTAL

Szerkesztők:

DR. BENKŐ GYÖRGY, CSAPÓ ZOLTÁN, DR. KOVÁCS LÁSZLÓ és DR. VINCZE ZOLTÁN

26. évfolyam

Technikai szerkesztő: LÁNG MIKLÓS

1982. augusztus

8. SZÁM

Gyógyszerészet 26. 281-284. 1982.

A gyógyszerbiztonság az orvos szemével

DR. OSÉPÁNYI ATTILA

Gyakorlatilag nincs olyan gyógyszer, amely megszünteti ugyan a kóros elváltozásokat, de egyszerűsmind a szervezetre egyéb hatást nem fejt ki. Ezzel és egyéb tényezőkkel foglalkozik a cikk, amelyek az orvosi tevékenységből eredően problémát jelenthetnek; így a megfelelő diagnózis, az azonos hatástani csoportba tartozó gyógyszerek rendelésének kérdésével. Tárgyalja a gyógyszeradagolást, különös tekintettel a testsúlyra, a test felszínre és a plazmaszintre. Bemutatja a gyógyítás területén jelenleg lefektethető irányvonalait. Végül megállapítja, hogy a jövő a fekvőbeteg gyógyintézetekben csak az az út lehet, amelyben a beteg gyógyítása nemcsak az egyetlen orvos vezetésén nyugszik, hanem a gyógyítást az orvos vezetésével működő csoport végzi, amelyben a klinikai gyógyszerész a patofiziológus mellett kiemelkedő szerepet tölt be, és közösen hoznak döntést a beteg állapotának megfelelő gyógyszerelésről.

★

Az orvos a beteg gyógyítása során olyan gyógyszerrel, illetve gyógyszereket szereleine alkalmazni, amely a kóros elváltozások megszűnését eredményezi, ugyanakkor a szervezetre egyéb hatást nem fejt ki. Természetesen ez ideálisztikus megfogalmazás, hiszen gyógyszereink szervezetre kifejtett hatásuk során nemcsak az általunk kívánatosnak tartott hatásokkal rendelkeznek, hanem egyéb mellékhatásokat is kifejtjenek, amelyek a beteg szempontjából nem kívánatosak. Emellett figyelembe kell vennünk a gyógyszerek egymásra kifejtett hatását is. Az orvos tevékenységét az utóbbi évtizedben megjelenő nagyszámú, sokszor azonos hatásmechanizmusú gyógyszereknek a figyelmen kívül hagyása is tovább bonyolítja. Ezen okok mellett azonban még számtalan tényező van, amely a gyógyszeralkalmazás biztonságának kérdését az orvos tevékenységéeként is megkérdőjelezi. Ide so-

rolhatjuk elsősorban, a megfelelő diagnózis kérdését, illetve, hogy pontos patogenetikai ismereteken alapul-e a gyógyszer alkalmazása, továbbá az esetleg hiányos ismeretekből adódóan az azonos hatástani csoportba tartozó gyógyszerek rendelése egyazon betegnél? Nem hanyagolhatók el az orvos csoportoknál szóbeszéd alapján kialakuló egyes gyógyszerekkel kapcsolatos tévhitsek sem.

További problémát jelent a jelenleg alkalmazott testsúlyra viszonyított gyógyszerrendelés, mivel a felnőttek esetében úgy írják fel az adagolást, hogy nincsenek tekintettel a beteg súlyára. Itt kell megemlíteni, hogy a farmakológusnak megítélése szerint a testsúly szerinti adagolásnál sokkal adekvátabb a testfelület szerinti gyógyszeres adagolás. A testfelszín előnyben részesítők érveit részben elméletiek, részben megfigyelésen alapulók. Az egész azon alapszik, hogy a test felszíne alkalmasabb az „anyagcsere tömeg” kiszámítására, mint a testsúly. Kétségtelen, hogy az ember esetében az eredmények gyakran jobbnak tűnnek, ha a gyógyszeradagot a testfelszín alapján számítjuk ki, más esetben azonban a testsúly látszik hasznosabb számítási standardnak (Lasagna, 1966.).

A „plasma level school” (plazmaszint iskola) hívei úgy vélik, hogy a legtöbb, a gyógyszer mennyiséggel összefüggő gondunk megszűnne, ha az adagolás olyan lenne, hogy minden egyednél hasonló plazmaszintet lehetne elérni. Elméletileg ez nagyon hasznos elv, azonban sajnos viszonylag kevés olyan gyógyszer van, amelynél megbízható összefüggés van a plazmaszint és a biológiai hatás között, és emellett néhány olyan gyógyszerrel is rendelkezünk, amely esetében majdnem nyilvánvaló, hogy ilyen összefüggés nincs (Lasagna, 1970.)

A valóságban a gyógyszerrendelés során gyakran az derül ki, hogy sajátos egyéni változók vannak, például genetikai tényezők, vagy még valamilyen más betegség megléte és ezek jóval fon-

tosabbak, mint bármelyik általános elv a korra, súlyra, vagy nemre vonatkozóan. Így például lehetséges, hogy egy sovány és meglehetősen ideges idős asszony olyan ismételt mennyiségű altatót igényelhet, mely egy nyugodt 100 kg-os fiatal altatót is leterítene.

A másik nagy gond a gyógyszer-interakciók mellett a betegség-gyógyszer interakciók kérdése, ezeknek listája szinte végtelen; például a kóros vesék a szervezetbe bejutott gyógyszereket nem képesek kiüríteni, a megváltozott felszívódás, fehérjével kötődés változása, stb. Az interakciók legtöbbje megnehezíti a beteg kezelését, azonban esetenként pozitív irányba hathat, mint például a bakteriális meningitiszes betegnél, akinek gyulladt agyhártyája átengedi az antibiotikumokat, azokon a gátakon, amelyek egyébként megakadályoznák az ilyen áthaladást. Tehát ebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a gyógyszer — gyógyszer interakciók, ugyanúgy, mint a gyógyszer és nem gyógyszer interakciók hasznosak és károsok is lehetnek a beteg számára. Foglalkoznunk kell tehát azzal a kérdéssel, hogy mik a gyógyszerhatás feltételei.

A kezelés során többféle hatással dolgozunk: van olyan amellyel csak közvetve érintjük magát a betegséget. Ennek a hatásnak a prototípusa a narkózis és az anaesthesia.

A megfelelő alkalmazás feltételezi a meghatározó tényezők ismeretét:

1. adag hatásgörbe, azaz a hatás függ az adagolástól;
2. a kiürülési sebesség, ezzel összekapcsolva az esetleges kumuláció kérdése;
3. fiziológiás rendelkezhetőség, vagyis a receptoron az anyag elegendő ideig és megfelelő koncentrációban van-e jelen;
4. a hatás különleges feltételei mint életkor és megváltozott reakcióhelyzet bizonyos betegségnél;
5. a kölcsönös befolyásolás, a hatás fokozása, vagy megváltoztatása különböző gyógyszerrel;
6. a hatásképzés és hatásmód egyéni változása a beteg személyének, az adagolásnak és az időtartamnak megfelelően.

A gyógyszerrendelés és gyógyszer adagolás sokirányú összefüggése alapján pragmatikusan szemlélve, ma az orvos az alábbiakat várja el az alkalmazott gyógyszerektől:

1. a gyógyszer csak a pontosan meghatározotti betegségnél hasson;
2. a hatás legyen annyira biztos, hogy sikerét pontosan feltételezhessük, és ha a gyógyszer mégsem hatna, akkor a diagnózis helytelen;
3. a siker ugyanannál a betegségnél bármikor minden orvos által reprodukálható legyen.

Ugyanakkor nem szabad figyelmen kívül hagyni azt sem, hogy a pragmatikus módszerrel elért terápiás siker csaknem kizárólag a munkaképesség vonatkozásában jelent egészséget, de nem jelent egyúttal minden esetben gyógyulást. Ez összefügg azzal a megközelítéssel is, amely szerint a gyógyszer fogalma magában foglalja a betegség fogalmát. Eszerint a gyógyszer, egy olyan anyagnak az

elkészítése, és alkalmazása, amely gyógyítja a betegséget, enyhíti, illetve megakadályozza a betegség súlyosbodását. Ha azonban nem vesszük figyelembe a betegség fogalmát, hanem a betegséget „előnyös és előnytelen körülmények és elváltozások” összességének tekintjük, akkor a gyógyszer hatása csak a testi funkciók kívánt megváltozására vonatkozik.

Ha ez lenne az alap és a gyógykezelés során ebből a koncepcióból indulnánk ki, akkor azt a gyógyszert kellene előnyben részesítenünk, amely a leggyorsabban és a legintenzívebben idézi elő a kívánt hatást. A lassan és gyengén ható gyógyszer csak akkor jöhetne számításba, ha annak jobban irányítható lenne az adagolása, illetve kevésbé veszélyesek lennének a mellékhatásai.

E szemléletnek további gátját képezi, hogy teljesen figyelmen kívül hagyja az orvos és a beteg közötti kapcsolatot, amelyre azonban a gyógyítás sikere szempontjából igen nagy szükség van. Angol szerzők eredményei alapján közismert, hogy egyes betegségnél a gyógyítás eredményessége mintegy 20–25%-ban függ a megfelelő orvos-beteg kapcsolattól. Joresch egyértelműen megfogalmazta azon igényt, itt az ideje, hogy az orvosok egyértelműen felfedezzék és belássák, hogy különbség van az egészség és gyógyulás között, és ebben a vonatkozásban az orvos pszihoterápiás törekvései esetenként egyenrangúak lehetnek a pragmatikus terápiával, hiszen a betegség leküzdése során a szervezet saját tevékenysége igen fontos és nem elhanyagolható.

A gyógyszerek alkalmazásánál megkülönböztetjük a tünet- és a kúraszerű hatást is. A tüneti hatás alatt a hatás tartamának a korlátozottságát értjük, kúraszerűnek akkor nevezzük a hatást, ha a gyógyszer közvetett hatása lényegesen meghosszabbodik. Meg kell azonban azt is mondani, hogy csupán az effektus időtartamának tényéből nem lehet következtetni a terápiás hatásra, például az altatószerek által előidézett somnolencia még akkor is tart, amikor a szedatívum már távozott a szervezetből, de mégsem beszélhetünk terápiás hatásról.

A hatékonyság összetett kérdésével foglalkozik Korf, a következőket írja: ma már pontosan tudjuk, hogy az emberi szervezetre kifejtett kézzelfogható hatástámogatás még semmit sem mond az illető szer terápiás hatásáról. Így van ez például a vaso- és koronaria dilatátoroknál, a vércukor-, valamint a Koleszterin szint csökkentő anyagoknál. Itt további problémát jelent, hogy a krónikus lefolyású betegségekre kifejtett hatást ma csak a rendelkezésünkre álló eszközökkel tudjuk kimutatni a legvalószínűbb módon.

Az egyes szervek izolált betegsége mint helyi elváltozás eleve megkérdőjelezhető az immun rendszerrel kapcsolatban is. Az immunológiai folyamatoknál a szervezet egésze válaszol és egyetlen behatás sem marad megválaszolatlanul. Így a Joresch féle pragmatikus terápia fogalma itt, egyértelmű megkérdőjelezést kap. Az immun-folyamatok vizsgálata feltárta, hogy minden a szervezetbe kerülő anyagot a szervezet „megkérdezi”, hogy „saját” vagy „idegen”-e és ettől függően

minden anyag kikerül a szervezetből, amely testidegen, a celluláris vagy humorális immunitás segítségével, mindaddig amíg ez a rendszer ép.

Ezzel az egységes folyamatok kerülnek előtérbe, tehát azon megállapítás, hogy a betegség összefüggésben áll az egész szervezettel.

Ha mindezeket figyelembe vesszük, fel kell tennünk a kérdést, hogy megvalósítható-e valamilyen irányvonal a gyógyítás területén.

Luis Lasagna megpróbált lefektetni egy irányvonalat, az alábbiak szerint:

1. A gyakorló orvosnak birtokában kell lennie olyan pontos adatoknak, amelyek nemcsak az interakciók létrehozásához, hanem azok gyakoriságára és az esemény biológiai fontosságára. Az ember nem egér, és az alacsonyabb rendű állatokon végzett gyógyszerinterakciós megfigyelések tehát nem szükségeszerűen igazak az emberekre, vagy legalább is nem olyan formában, mely a terápiát jelentősen befolyásolná (Conney és mtsi, 1972).

És még ha a klinikai szignifikancia potenciálisan kimutatható, akkor is adatokra, nem pedig sziporkázó általánosításokra van szükségünk. Abban az esetben, ha egy koraszülött csecsemőnél bajt okoz a chloramphenicol, mert az anyagcsere enzimek nem megfelelőek, ez fontos információ. Ha viszont ellenkezőleg, a csecsemőnek nagyobb adag gyógyszerre van szüksége, mint amennyi test-súlya alapján várható lenne, ezt is tudnunk kell.

Jellemző mennyiségileg meghatározott interakciók, amelyek a beteg hatékony kezelését elősegítik, általában hasznosak. A „fiatalokról” és az „öregokről” alkotott gyógyszerelési modell általában nem hasznos, különösképpen nem ha a betegség állapot romlását összekeverik a korrall.

2. A fentiek kiegészítésére hangsúlyozni kívánom, hogy a klinikusnak jól kell ismernie azokat az interakciókat, amelyek dokumentáltak, különösképpen azon gyógyszerek esetében, melyeket viszonylag gyakrabban rendel.

3. Különösképpen azokat a lehetséges gyógyszer-interakciókat tartsuk szem előtt, ahol a várható klinikai hatás jelentős, lehet pl. hypertóniás krízis, súlyos vérnyomás csökkenések, vérzés, rohamok, szív-ritmuszavarok, hypoglykémia.

4. Amennyiben lehetséges, el kell készíteni az adott klinikai helyzetre vonatkozó interakciós variánsok rangsorolását, úgy, hogy a legnagyobb fontosságú azoknak a tényezőknek tulajdonítsuk, amelyek mind az általános tapasztalatok, mind az adott betegről meglevő speciális ismereteink alapján valószínűleg a legfontosabbak a terápia meghatározásában.

5. Ne hagyjuk figyelmen kívül azokat az információkat sem, amelyek a beteg gyógyszerrel kapcsolatos korábbi tapasztalataira vonatkoznak. A múltban bekövetkezett problémák gyakran előre jelzik a jövőben bekövetkezendőket.

Az a beteg, akinek korábban súlyos allergiás reakciója volt a penicilintől, nem lesz „jó alanya” a penicillin terápiának. Megbocsáthatatlan nem megelőzni a megelőzhetőt.

6. Célszerű elkerülni, ha csak lehetséges, azokat a gyógyszereket, amelyeknél nagy a valószínűsége

a nem kívánatos interakcióknak (pl. monoamin-oxidáz inhibitorok).

7. A betegség jellegzetességeit, melyek gyakran kapcsolódnak gyógyszer interakciókhoz, állandóan figyelembe kell tartani (pl. vese elégtelenség).

8. Általában igaz, minél kevesebb gyógyszert szedünk egyidejűleg, annál jobb. Azt is mondhatjuk, hogy egyetlen gyógyszert se alkalmazzunk megfelelő indok nélkül.

9. Minél ritkábban kell a gyógyszert bevenni naponként, és minél világosabbak az utasítások, annál jobb.

10. A gyógyszeres kezelést nem szabad tovább folytatni, mint ameddig az szükséges.

11. Ha megtettük a megfelelő óvintézkedéseket, a gyógyszeres terápia előnyei sokkal nagyobbak lesznek az esetleges kockázatnál.

12. Ha a gyógyszerek együztzedésére nincs ellenjavaslat, vagy a beteg jobban érzi magát a gyógyszerek együttes szedésékor, a 8. pont nyilvánvalóan nem alkalmazható.

13. Gyakran a hatékonysági és biztonsági mutatók meghatározott aránykombinációját részesítik előnyben, az orvos által meghatározott egyéni arányokkal szemben (pl. orális fogamzásgátlók).

14. Vegyük figyelembe a gyógyszer — gyógyszerrel és a gyógyszer nem gyógyszerrel való interakcióját, ha a beteg nem javul a várakozásoknak megfelelően.

15. A gyógyszer — gyógyszer, és gyógyszer nem gyógyszer interakcióját a legkönnyebben úgy vehetjük figyelembe, ha e kérdésben a felelősséget az orvos egy olyan szakemberrel osztja meg, aki ezen a területen jól tájékozott. Az ilyen szakember megítélésem szerint a klinikai gyógyszerész, mivel ma már túl sok az információ az egyes gyógyszerekről ahhoz, hogy azt bármilyen orvos egymaga képes legyen figyelemmel kísérni.

A jövő tulajdonképpen a fekvőbeteg-gyógyintézetekben mindezen megfontolások alapján csak az az út lehet, amelyben a beteg gyógyítása nemcsak az egyetlen orvos személyén nyugszik, hanem a gyógyítást az orvos vezetésével működő team végzi, melyben a klinikai gyógyszerész a patofiziológus mellett kiemelkedő szerepet tölt be és amikor mérlegelve a beteg általános állapotát, kórisméjének jellemzőjét, közösen hoznak döntést a beteg állapotának megfelelő gyógyszerelésről és nap, mint nap együttműködve azt a szükséglet szerinti alakítják.

Természetesen nagyon szép egy olyan elképzelés is, hogy az orvos ül a komputér irányító gépe előtt és leírja a betegre jellemző anamnézist, fizikális és laboratóriumi leleteket és benyomja a terápiás problémák gombját, s majdnem azonnal megkapja a rendelkezésre álló gyógyszerek listáját, az ajánlott adagolást és a figyelmeztetéseket. Azonban ez ma még olyan távoli jövőnek tűnik, mint a sci-fi regényének futurologiai eszmefuttatásai. Éppen ezért hosszú ideig szükség lesz ennek a teamnak a működésére, amelyet ha meg tudunk intézeteinkben valósítani, akkor adekvátabbá tudjuk tenni a betegnek a gyógykezelését és megszüntethetjük a felesleges és indokolatlan párhuzamos gyógyszerrendeléseket, aluldozásokokat, és

egyéb problémákat, amelyek napjaink orvoslásának égető kérdései.

IRODALOM

1. Cluff, L. E., Petrie, J. C.: Clinical Effects of Interaction between Drugs. In: Lasagna L.: The clinical importance of drug interactions. American Elsevier Publishing Company Inc. New York, 1974. 2—7. — 2. Conney, A. et al.: Effects of piperonyl butoxide on drug metabolism in rodents and man Health 24, 97 (1972). — 3. Dolder, R.: Arzneimittelsicherheit durch Beratung. Deutsche Apotheker-Zeitung 115, 44, 1707—1710 (1975.). — 4. Feszt Gy.: A gyógyszerbiztonság időszere kérdései. Orv. Szle 20, 1, 67—71 (1974). — 5. Herken, H.: Arzneimittelsicherheit. Med. Klin. 69, 659—666 (1974). — 6. Homann, G.: Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln aus der Sicht der Arzneimittelkommission. Arzneim. Forsch. 25, 1220—1223. (1975). — 7. Káldor A.: Mi a baj a gyógyszerekkel? Orv. Hetil. 21, 14, 311—312 (1980). — 8. Kientle, G.: Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft. Eine kritische Untersuchung FK. Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 1974. — 9. Kósa L.: A gyógyszerterápia biztonságát befolyásoló tényezőkről. Med. Univ. 11, 2, 59—61 (1978). — 10. Raftschek, R.: Der Beitrag der Arzneimittelforsorgung für die Effizienz im Gesundheitswesen. Med. Klin. 73, 1152—1157. (1978).

Д-р А. Чепани: Надежность применения лекарственных препаратов глазами врача

Практически нет такого лекарственного препарата, который прекращает патологические изменения и в то же время не оказывает другого воздействия на организм. Работа занимается этим обстоятельством и другими факторами, которые в связи с медицинской деятельностью могут означать проблему, в том числе вопросами соответствующего диагноза, назначения различных лекарственных препаратов принадлежащих к одной и той же фармакологической группе. Обсуждается дозировка лекарственных препаратов, особое внимание уделяя весу, поверхности тела и уровню в плазме. Представляются настоящие направления в области лечения. Наконец устанавливается, что будущий путь в стационарах может быть только таким, когда лечение больного зависит не только от одного врача, а лечение вынозняется группой под руководством врача. В этой группе помимо патофизиолога фармацевт имеет выдающуюся роль и они вместе определяют назначаемую медикаментозную терапию соответствующую состоянию больного.

Dr. A. Csépanyi: Drug security from the physician's point of view

Practically no drug exists which cures pathological changes without exerting any other action onto the organism simultaneously. Such problems are treated in the present paper, which may occur due to medical acti-

vities, thus to correct diagnosis and to simultaneous prescription of drugs pertaining to the same pharmacological category. Discussing the dosage with special respect to body weight, body surface and plasma level, the present trends in healing are shown. Finally it is stated that in the inpatient institutions only one way may exist viz. the treatment of the patient must not rest on the responsibility of a single physician (surgeon), but it should be rather performed by teams headed by a medical specialist, in which teams outstanding rules are filled beside the pathophysiological by the clinical pharmacist, and in which collective decisions are made on the pharmacotherapy corresponding to the patient's condition.

Dr. A. Csépanyi: Arzneimittelsicherheit mit dem Auge des Arztes gesehen

Praktisch gibt es kein Medikament das die pathologischen Veränderungen zwar eliminiert, aber gleichzeitig keine sonstige Wirkung auf den Organismus ausübt. Mit dieser und auch jenen Faktoren befasst sich diese Arbeit, die von der ärztlichen Tätigkeit stammend ein Problem bedeuten können, so mit der Frage der entsprechenden Diagnose und der Verordnung von Medikamenten, die in die gleiche pharmakologische Gruppe gehören. Verfasser behandelt die Arzneimitteldosierung, mit besonderer Rücksicht auf das Körpergewicht, auf die Körperoberfläche und auf das Plasmaniveau. Er berichtet über die auf dem Gebiete der Heilung gegenwärtig festlegbare Richtlinie. Abschliessend stellt er fest, dass die Zukunft in den Heilanstalten mit bettlägerigen Kranken nur der Weg sein kann, auf welchem die Heilung des Kranken nicht nur auf der Person eines einzigen Arztes ruht, sondern die Heilung die Gruppe durchführt die unter der Leitung dieses Arztes steht, in welcher Gruppe der Apotheker der Klinik neben dem Pathophysiologen eine hervorragende Rolle einnimmt und die gemeinsam einen Entscheid über die dem Zustand des Kranken entsprechende Medikation fallen.

★ Resumo en Esperanto:

Dr. A. Csépanyi: Medikamentsekureco per okuloj de la kuracisto

Praktike ne ekzistas tia medikamento, kiu ĉesigas la patologiajn ŝanĝojn, sed samtempe ne kaŭzas alian efektikon en la organismo. La artikolo okupiĝas pri tiuj efikoj kaj pri tiuj faktoroj, kiuj pro la kuracista agado povas kaŭzi problemojn, tiel pri la demandoj de la konvena diagnozo kaj preskribo de medikamentoj apartenantaj en la saman farmakologian grupon. Li pritraktas la medikamentozadon precipe koncerne la korpopezon, la korposurficon kaj la plasmanivelon. Li prezentas la nunan tendencan efektivegoblan sur tereno de la kuracado. Fine li konstatas, ke la futuro en la kuracinstituloj por kuŝantaj pacientoj povas esti nur tiu vojo, — en kiu la kuracado de la paciento ne kuŝas sur la sola persono de la kuracisto, sed la kuracadon faras grupo — funkcianta sub gvidado de la kuracisto —, en kiu la klinika farmaceutiko krona la patofiziologo plenumas elstaran rolon, kaj ili komune decidas pri la medikamentado konvena al la stato de la paciento.

(Szolnok megyei Tanács Hetényi Géza Kórház-
Rendelőintézet, Szolnok,
Vörös Hadsereg út 39—41. — 5000)

Érkezett: 1982. III. 16.