A HAZAI GYÓGYSZERKINCS ALAKULÁSÁNAK ÉS OSSZETÉTELÉNEK ELEMZÉSE A RACIONÁLIS ÉS KORSZERU GYÓGYSZERTERÁPIA SZEMPONTJÁBÓL

(Antibiotikumok és antihipertenzivumok)

Gyógyszerészdoktori értekezés

Irta:

Pap Lajosné,

Patkós Mária

okleveles gyógyszerész

Készült:

a Semmelweis Orvostudományi Egyetem

Gyógyszerésztudományi Kar

Egyetemi Gyógyszertár és Gyógyszerügyi Szervezési

Oktatási Csoportjánál

Igazgató: Dr. Zalai Károly egyetemi tanár

és az

Országos Gyógyszerészeti Intézetben

Igazgató: Dr. Paál Tamás egyetemi tanár

Budapest

1986

T A R T A L O M

1. Bevezetés 4.lap

1.1 A korszerü gyógyszerterápia. A gyógyszerkészlet kiválasztása 4.lap

1.2 A témaválasztás indokai 7.lap

1.3 Az értekezés célja 7.lap

2. Történeti áttekintés és értékelés 8.lap

2.1 A magyarországi gyógyszertörzskönyvezési rendszer kialakulása 10.lap

I. táblázat 11.lap

2.1.1 A századunk 30-as éveit megelözö idöszak 14.lap

2.1.2 Az 1930-tól 1950-ig terjedö idöszak föbb rendelkezései 17.lap

2.1.3 Az 1950-töl napjainkig eltelt idöszak föbb rendelkezései 25.lap

2.2 A gyógyszerkészitmények számának változása Magyarországon 35.lap

2.2.1 A gyógyszerválaszték alakulása 1933 és 1952 között 35.lap

2.2.2 A gyógyszerkészitmények számának változása 1952-töl napjainkig 38.lap

2.3 Gyógyszerválasztékunk vizsgálata gyógyszerformák arányának a szempontjából 42.lap

2.3.1 Gyógyszerformák az 1933-tól 1952-ig terjedö idöszakban 43.lap

2.3.2 Gyógyszerformák elöfordulása 1952-töl napjainkig 44.lap

2.4 Gyógyszerformák a gyermekgyógyszereknél (adag, gyógyszerforma) 46.lap

2.5 A törzskönyvezett gyógyszerekben található hatóanyagok számának elemzése 50.lap

2.6 Jelenlegi gyógyszerválasztékunk "kor" szerinti megoszlása 52.lap

2.7 A törzskönyvezett gyógyszerkészitmények terápiás csoportok szerinti aránya 54.lap

II.-VI. táblázat és 1-3. ábra 58.lap

3. A magyarországi antibiotikum-választék kialakulása és értékelése 63.lap

3.1 Az antibiotikumok tulajdonságainak rövid összefoglalása 63.lap

3.2 Az elsö antibiotikum megjelenése Magyarországon 70.lap

3.3 Az antibiotikum-választék 1950 és 1960 között 72.lap

3.4 Antibiotikumaink 1960-tól 1970-ig 74.lap

3.5 A jelenlegi antibiotikum-választék 76.lap

VII.-XII. táblázatig és XVII. 80.lap

4. Az antihipertenzivumok jelenlegi választékának kialakulása és értékelése 93.lap

4.1 A hipertónia és gyógyszeres terápiája 93.lap

4.2 Az antihipertenziv szerek megjelenése 97.lap

4.3 Az antihipertenziv szerek választéka 1950-töl 1960-ig 100.lap

4.4 Antihipertenzivumaink 1960-tól 1970-ig 101.lap

4.5 A jelenlegi antihipertenzivum választék (1970-1985) 102.lap

4.6 A magyar antihipertenzivum-választék összehasonlitása az osztrák és nyugatnémet adatokkal 104.lap

XIII.-XVI. táblázat és a XVIII. 107.lap

5. A vizsgálat eredményeinek, megállapitásainak összefoglalása 118.lap

5.1 A magyar gyógyszerválaszték fejlödésének általános értékelése 118.lap

5.1.1 A gyógyszerértékelési és -törzskönyvezési folyamat fejlödése 118.lap

5.1.2 A törzskönyvezett gyógyszerkészitmények számának változása 122.lap

5.1.3 Az egyes gyógyszerformák megoszlása 123.lap

5.1.4 Egy- és többhatóanyagú gyógyszerkészitményeink 125.lap

5.1.5 Törzskönyvezett gyógyszereink kora 126.lap

5.1.6 Az egyes terápiás csoportokba tartozó gyógyszerek számának egymáshoz viszonyitott aránya 127.lap

5.2 Az antibiotikum-választék fejlödése 128.lap

5.3 Az antihipertenziv szerek csoportján belüli fejlödés 130.lap

Irodalom 135.lap

Osszefoglalás 139.lap

1. Bevezetés

1.1 A korszerü gyógyszerterápia. A gyógyszerkészlet kiválasztása

A racionális, azaz korszerü (hatékony és biztonságos) és egyúttal gazdaságos gyógyszerterápia elösegitése érdekében rendkivül fontos tényezök az ellátás, az elosztás, valamint a társadalom gyógyszerszükségletének a tervezése.

Az elsö lépés - a kutatást vagy a licenc-átvételt követöen - a törzskönyvezés, mely az Országos Gyógyszerészeti Intézet, (továbbiakban OGYI), hatósági jogköre, s ezt a felkért szakértök, véleményezö társintézetek szoros közremüködésével együtt látja el. A gyógyszerek már régóta nem csupán gyógyitó vagy betegséget megelözö funkciót töltenek be. A ma embere igen helytelenül elvárja, hogy életének folyamatát, szervezetének sok funkcióját gyógyszerrel befolyásolhassa és ezzel a napi komfortérzést biztositsa.

Gyógyszerpalettánkon ezek a gyógyszerkészitmények jórészt hazai, kisebb hányadában külföldi készitményekböl tevödnek össze.

A tökéletes gyógyszerhasznositás alapfeltétele, hogy kellö idöben, a megfelelö adagban rendelt gyógyszert a beteg az orvos utasitásainak megfelelöen alkalmazza, illetve amennyiben a beteg állapota azt megkivánja, az orvos azt megváltoztassa és ezt a beteg saját érdekében kövesse./3/ (A szakirodalom a betegnek az orvos tevékenységét támogató magatartását "compliance"-nak, annak elmulasztását "non compliance"-nak nevezi.)

A gyógyszerek ellenörzésére vonatkozó törekvések egyes országokban 4-5 évszázadra nyúlnak vissza, eszközük általában a mindenkori gyógyszerkönyv volt.

Korábban a hangsúly az egyes hatóanyagok minöségén volt, nem annyira a különböző készitményekre vonatkozó követelmények rögzitésén. A készitmények törzskönyvezése a század elején kezdödött meg olyan, fejlett országokban is, mint az Egyesült Államok, Svédország vagy Magyarország.

A Talidomid, Menocil tragédiának kellett azonban bekövetkezni, hogy a mai értelemben vett ellenörzési rendszer kialakulhasson. A fö hangsúly ezután egy ideig még a biztonságon volt, a hatékonyságot elhanyagolták. Csupán az új termék minöségét, biztonságos alkalmazhatóságát ellenörizték

forgalombahozatal elött. Az új rendszerek a gyógyszerek gyártásával, raktározásával, értékesitésével kapcsolatos tevékenységre is kiterjedtek. Egy-egy gyógyszer megitélése az idö elörehaladtával az adott országon belül is változhat. Uj terápiás eljárások kerülhetnek bevezetésre, új hatékonyabb gyógyszereket fedezhetnek fel. A régóta használatos gyógyszerek alkalmazása során összegyülö tapasztalatok is utalhatnak arra egyes esetekben, hogy hatékonyságuk csekélyebb, mint azt korábban hitték, vagy mellékés kölcsönhatásaik szélesebb körüek és súlyosabbak, mint azt a törzskönyvezést megelözö vizsgálatok alapján feltételezték. A terápiában hosszabb ideje alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatban új tipusú indikáció lehetösége is felmerülhet /4/.

Az elözöekböl következik, hogy a gyógyszerértékelés folyamata sohasem tekinthetö befejezettnek, állandó mozgásban és változásban van, mely dinamizmus alapja a gyógyszerválaszték alakulásának.

1.2 A témaválasztás indokai

Értekezésem elkészitése során azért választottam ezt a témát, mert:

- a gyógyszerészet története általában csak egy-egy fejezetet ragad ki a múltból, nem vizsgálja a jelent;
- a gyógyszerutilizáció pedig a jelen gyógyszerválasztékot vizsgálja, a múltat nem;
- mivel értekezésem a kettö ötvözete és ilyen témát tudomásom szerint még nem dolgoztak fel;
- úgy gondolom, hogy mivel a készitmények gyógyszerré válásának, értékelésének folyamata állandó mozgásban, változásban van, érdemes vizsgálni ezen dinamikus változást közelebbröl is.

1.3 Az értekezés célja

Célom, hogy a múlt fényében értékeljem két gyógyszercsoport jelenlegi magyarországi helyzetét, összehasonlitva néhány külföldi országgal. Az antibiotikum és antihipertenzivum csoportokra azért esett a választásom, mert

- az antibiotikumok esetében gyakorlati alkalmazásuk a második világháborúban kezdödött és azóta talán az egyik legdinamikusabban fejlödö csoport,

- az antihipertenzivumok viszont olyan csoport, mely a múltban is létezett, azonban a terápiás szemlélet az eltelt idö alatt jelentösen megváltozott, ami magával hozta a kutatások, igy az e csoportba tartozó gyógyszerek változását is.

2. Történeti visszapillantás

A gyógyitás fejlödése az empirián alapszik, ennek a folyamatnak a következtében alakult ki a "materia medica", a gyógyszerválaszték.

A tapasztalat hozzásegitette az ösembert, késöbb a varázslót, javasasszonyt, hogy növényi, állati, illetve ásványi eredetü anyagok bóditó, kábitó, izgató, hánytató, fájdalomcsillapitó stb. hatásával megismerkedjen.

Ez az empiria lehetövé tette az elsö gyógyitó anyagok kialakulását, valamilyen primitiv formában való kivonását, feldolgozását. Ezen gyógyitó anyagok elöállitása, az ezekkel való gyógyitás féltve örzött titok volt, melyet elsösorban szájhagyomány útján adtak át az utódnak.

A középkorban egészen a XIV. századig csak igen lassan fejlödtek tovább a meglevö ismeretek Európában. A reneszánsz eszméi, a szabadabb gondolkodás az orvoslásban is éreztette hatását.

Paracelsus, Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541) volt az, aki elöször megállapitotta és kimondta azt, hogy a gyógyszerként használt gyógynövénynek nem az egész mennyisége, hanem annak csak egy része, a "quinta essentia" vagy más néven az "arcanum" hatásos.

Az "arcanum" izolálására ezért desztillátumot, kivonatokat és tinkturákat állitottak elö.

A XVIII. században az opiumkalács készitése kapcsán jutottak el a morfin, illetve a belladonna levélböl az atropin kivonásához.

A gyógyszerek elöállitása és azok alkalmazása már bizonyos mértékig standardnak volt tekinthetö, hiszen az elsö gyógyszerkönyvek megjelenésétöl pontosan rögzitve lettek az elöállitás és alkalmazás szabályai.

A XIX. században az ipari forradalom és az elsö gyógyszergyárak megjelenése, a bakteorológia fejlödése nagy elörelépést jelentett a mai gyógyszergyártás és gyógyszerészet kialakulásához.

Végül a XX. század újabb kutatásai, új kül- és belföldi farmakológiai eredmények alapján fejlödik tovább a gyógyitás, közben a gyógyszerválaszték mind mennyiségileg, mind minöségileg alapvetöen változik.

2.1 A magyarországi gyógyszertörzskönyvezési rendszer kialakulása

Az egészségügyi célokat szolgáló materia medica körének rógzitése új szervezeti formákat, intézmények felállitását tette szükségessé.

A mai gyógyszerellenörzési rendszer a magyar gyógyszerészet és gyógyszeripar hagyományainak, félévszázados hatósági ellenörzési tapasztalatainak, valamint az állami egészségügyi rendszer központi szervezési lehetöségeinek az ötvözete.

Az I.táblázat kronológiai sorrendben foglalja össze a rendszer kialakulásának föbb állomásait/2/.

I. táblázat

A Magyarországon embergyógyászatban alkalmazott gyógyszerek ellenörzési és törzskönyvezési rendszere kialakulásának néhány jellemzö állomása.

XIII-XIV.sz.	A szabad királyi városok tanácsai felügyelik a nyilvános gyógyszertárakat.
1552 (Ordo policiae)	A gyógyszertárak hatósági felügyeletének kezdete.
1725	A gyógyszertárak intézményes hatósági ellenörzése irányelveinek kidolgozzása.
1752	A tisztiorvosi gyógyszertárvizsgálat bevezetése.
1868	Az Országos Közegészségügyi Tanács megalakitása.
1871	Az I. Magyar Gyógyszerkönyv megjelenése
1876	Közegészségügyi Törvény hatályba helyezése, melyben a gyógyszertárakat a közegészségügyi intézmények közé sorolják.
1925	Az Országos Közegészségügyi Intézet (OKI) alapitása
1927	Hatósági gyógyszerellenörzés kezdete (az OKI Kémiai Osztályának alapitása)

%

I. táblázat (folytatás)

1933	Az elsö magyarországi gyógyszer (Acitophosan tabletta) törzskönyvezése
1940	Az OKI gyógyszertárak helyszini vizsgálatainak kezdete
1948	A gyógyszeripar és gyógyszernagykereskedelem államositása
1950	A gyógyszertárak államositása
1951	A gyógyszerkülönlegességek forgalmának és ellenörzésének szabályozásáról szóló rendelet megjelenése.
1951	Az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) megalakulása - az ETT Gyógyszerészeti és Gyógyszerkönyvi Bizottságának és - az ETT Gyógyszerkutatási és Törzskönyvezési Szakbizottságának létrehozása. - A gyógyszerkincs reviziója. - Gyógyszeripari Központi Gyógyszerismertetö Iroda létrehozása - A gyógyszerész-szakfelügyelöi rendszer kialakitása, minöségellenörzö (fö)osztályok (MEFO) létesitése a gyógyszeriparban.
1954	Az V. Magyar Gyógyszerkönyv kiadása Gyógyszerkönyvi laboratórium létrehozása.

%

I. táblázat (folytatás)

1962	Az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) megalapitása.
1967	A Klinikai Farmakológiai Hálózat és a Gyógyszerfigyelö Szolgálat kialakitása.
1968	Az Országos Közegészségügyi Intézet Gyógyszerellenörzö Föosztályának az Országos Gyógyszerészeti Intézethez való csatolása.
1970	A Gyógyszertörzskönyvezés új szabályozása; az ETT Gyógyszertörzskönyvezési Bizottság létrehozása.
1972	II/1972. Egészségügyi Törvény megjelenése.
1974	Az ETT Gyógyszeralkalmazási és Klinikai Farmakológiai Bizottságának létrehozása.
1978	A Központi Gyógyszerterápiás Bizottság szervezését elöiró rendelet megjelenése.

2.1.1 A századunk 30-as éveit megelözö idöszak

A gyógyszerekkel kapcsolatos mindenfajta tevékenység hosszú évszázadokon keresztül egybeforrt a gyógyitást végzö egyén, az orvos munkájával. Magyarországon a XII.-XIII. századra esik az orvosi--gyógyszerészi gyakorlat, hivatás részbeni elkülönülésének kezdete és lényegében a XVIII. században fejezödött be.

A fentiekben vázolt hosszú és lassú fejlödési folyamat alatt kialakultak a gyógyszertárak, mint a gyógyszerekkel kapcsolatos tevékenységek elsö intézményei. Az elsö gyógyszertárakat, ugyanúgy mint Európa többi államában, a gyógyitással foglalkozó szerzetesrendek kolostoraiban találhatjuk.

Az elsö magyar okmány, mely a gyógyszerekröl és gyógyszertárakról rendelkezik, a Budai Törvénykönyv, amelyet 1244-töl 1421-ig vezettek. Ez az elsö olyan hatósági intézkedés, amely az un. gyógyszerellátást volt hivatott szervezni.

Az elsö, egészségüggyel és ezen belül gyógyszerészettel, gyógyszerekkel foglalkozó okmány megjelenését még jónéhány követte, azonban, hasonlóan más országokhoz, a következö legjelentösebb lépés a gyógyszerek elöállitása és az azokkal való

gyógyitás összefoglalása az elsö gyógyszerkönyvekben. Magyarországon az elsö magyar gyógyszerkönyv 1871-ben jelent meg, (korábban osztrák gyógyszerkönyveket használtak).

Az elsö ma is folyamatosan müködö magyar gyógyszergyárat, 1867-ben "Elsö Magyar Gyógyszerészeti és Vegyészeti Gyár" RT. Wágner Dániel gyógyszerész alapitotta, majd hamarosan gomba módra szaporodott a gyógyszergyártók száma /1/.

A gyárak kialakulásával élesen felmerül a felelösség kérdése is az alkalmazott gyógyszer károsodást, esetleg halált okozó volta miatt. A kérdésben különbözö állásfoglalások voltak.

Svájcban a felelösség az orvost terhelte, igy érthetö, hogy az orvosok azt a gyógyszert rendelték, amelynél az elöállitó garantálta az állandó minöséget és a viszonylagos ártalmatlanságot. Ez is szerepet játszott a svájci gyógyszeripar elismerésében a gyógyszerek világpiacán.

Az Amerikai Egyesült Államokban ugyanakkor minden olyan kárositó hatásért, amely nem szerepelt az alkalmazási elöiraton, az elöállitó volt a felelösségre vonható, igy nem csodálkozhatunk azon, hogy még ma is az amerikai alkalmazási elöiratokon a leghosszabb a mellékhatásokkal foglalkozó rész.

Magyarországon a nagybani gyógyszer-elöállitás kialakulása idején jelent meg a 90.000/1903.B.M. számú, a gyógyszerkülönlegességekröl és a titkos összetételü gyógyszerekröl szóló körrendelet. Ennek értelmében 1903.november 1-ig a Belügyminisztternek kötelesek voltak bejelenteni az elöállitók a forgalombahozni kivánt gyógyszerkülönlegességeket és titkos összetételü gyógyszerféléket.

Titkos összetételü gyógyszereknek olyan készitményeket tekintettek, melyeknek anyagát vagy összetételét vagy elöállitásának módját készitöjük titokban kivánta tartani. A forgalomba hozatalt a Népjóléti Miniszter engedélyezhette.

A rendelet lényege az alábbiakban foglalható össze.

- A gyógyszerkülönlegességek készitése és forgalombahozatala egészségügyi felügyelet és intézkedés alá tartozott, melyet különösen a gyógyszervizsgálatok alkalmával közremüködö hatósági közegek foganatositottak.

- A gyógyszerkülönlegességet készitök az általuk készitett gyógyszerkülönlegességekröl munkakönyvet tartoztak vezetni, amelyböl a gyógyszerkülönlegességek készitési idejének és a készitéshez felhasznált anyagok mennyiségének ki kellett tünnie.

- A gyógyszerészek kötelesek voltak az általuk forgalomba hozott gyógyszerkülönlegességekről és titkos összetételü gyógyszerekről jegyzéket vezetni.

A felelösség kérdése, az elöállitók és az általuk gyártott gyógyszerek számának ugrásszerü megnövekedése minden országban, igy hazánkban is szükségessé tette egy olyan rendszer kialakitását, amely e téren bizonyos szabályozást jelentett, azaz a gyógyszerek törzskönyvezését.

Az elsö magyar gyógyszergyárak létrehozása után nagy elörelépés volt, hogy 1925-ben megalakult az Országos Közegészségügyi Intézet (továbbiakban OKI), majd 1927-ben Schulek Elemér kinevezésével az OKI kémiai osztálya, amelynek feladatává tették a hazai hatósági gyógyszerellenörzési és gyógyszertörzskönyvezèsi rendszer kiépitését /2/. Ezzel új szakasz kezdödött a magyar gyógyszerellenörzés, gyógyszertörzskönyvezés történetében.

2.1.2 Az 1930-tól 1950-ig terjedö idöszak föbb rendelkezései

A 224.390/1932.B.M. számú rendelet intézkedett elöször arról, hogy Magyarországon gyógyszerkülön-

legességként kizárólag engedélyezett és nyilvántartott készitményeket lehessen forgalomba hozni.

A 200/1933.B.M. számú az egységes összetételü gyógyszerek és gyógyszerkülönlegességek ellenörzéséröl szóló körrendelet föbb megállapitásait az alábbiakban foglalom össze.

- Az Országos Közegészségügyi Intézet 1925. XXXI. rendelet alapján történt megszervezése és müködésének megkezdése lehetövé tette a gyógyszerkülönlegességek forgalombahozatalával kapcsolatosan, hogy a közegészségügyi érdekeket rendeletileg is biztositsa.

- Az Intézet müködése lehetövé teszi, hogy mind az egységes összetételü gyógyszereket, mind a gyógyszerkülönlegességeket a gyógyszertörzskönyvezési rendszer bevezetésével állandó ellenörzésnek vessék alá.

- A gyógyszerkülönlegességek forgalombahozatalának tudomásul vétele alkalmával követett eljárásnak és az egységes összetételü gyógyszerek valamint gyógyszerkülönlegességek törzskönyvezésének és állandó ellenörzésének célja az egységes gyógyszerminöség biztositása.

- Egységes összetételü gyógyszernek tekintették azt a készitményt, amely egyetlen, vegyileg jól jellemzett hatóanyagot, avagy egyetlen növénynek vagy állati szervnek anyagait tartalmazza és a megkülönböztetést célzó névvel, jelzéssel (képzeleti elnevezés, szóvédjegy stb.) vagy pedig ilyen név vagy jelzés nélkül ugyan, de meghatározott mennyiségben és csomagolásban került forgalomba.

- Gyógyszerkülönlegességnek tekintették a több vegyi, növényi vagy állati eredetü hatóanyagot illetöleg ezek keverékeit vagy vegyületeit tartalmazó készitményt, amely hatóanyagai révén valamely gyógyitási cél elérésére alkalmas és megkülönböztetést célzó névvel vagy ilyen név vagy jelzés nélkül, azonban meghatározott mennyiségben és csomagolásban került forgalomba. Nem tekintették gyógyszerkülönlegességnek a gyógyszertár által ú.n. kézieladásra elöállitott gyógyszereket.

- Vitás esetekben a Népjóléti Miniszter döntött.

- Egységes összetételü gyógyszer és gyógyszerkülönlegesség csak abban az esetben kerülhetett forgalomba, ha azt az OKI törzskönyvbe bevezette és a forgalombahozatal tudomásul vételéhez meghatározott dijat leróttak.

- Mind az egységes összetételü gyógyszer, mind a gyógyszerkülönlegesség törzskönyvezését - az erre a célra szolgáló ürlappal - az OKI-tól kellett kérni.

- Az OKI mindazokban az esetekben, amikor a kérelmezett készitmények vegyi összetétele nem felelt meg a kérvényhez csatolt müszaki leirás adatainak, megtagadhatta a törzskönyvezést és erröl a kérelmezöt értesitette.

- Amennyiben az OKI-ban végzett vegyi vizsgálat eredménye megfelelö volt, az OKI a kérvényt mellékleteivel együtt megküldte az Országos Közegészségügyi Tanácshoz, amely a gyógyitásra való használhatóságról, gyógyszerhatás és a gyógyszerárszabás tekintetében nyilvánitott véleményt.

- Amennyiben ez a vélemény kedvezö volt, a kérvényt visszajuttatta az OKI-hoz, amely a forgalombahozatalt tudomásul vette, a gyógyszert a törzskönyvbe bejegyezte és erröl a kérelmezöt értesitette.

- A törzskönyvezési vizsgálathoz a kérelmezönek, a gyógyszer ható- és vivöszerének a vizsgálathoz szükséges mennyiségét az OKI rendelkezésére kellett bocsátani, dijtalanul.

- A gyógyszerrel kapcsolatos hirdetménynek, azok terjesztési módjának korrektnek kellett lennie. A csomagolásokon a törzskönyvi számot fel kellett tüntetni./5/

A 23.513/1935.B.M.sz. rendelet intézkedik az ú.n. kommerszinjekciók, homeopathiás szerek és a külföldröl behozott, kábitószert nem tartalmazó gyógyszerek ellenörzéséröl.

Kommersz injekcióknak tekintették az ampullába töltött egységes gyógyszert vagy gyógyszerkülönlegességet, amely nem volt védjeggyel ellátva.

A külföldi gyógyszerkészitmények esetenkénti behozatalát a Népjóléti Minisztérium engedélyezhette.

Az OKI a külföldi készitményeket, külön erre a célra szolgáló törzskönyvbe bevezette és ellenörzési jeggyel látta el ezeket a készitményeket. A külföldi elöállitó a vizsgálati bizonylatokat az OKI rendelkezésére bocsátotta.

A 245.1938.B.M. számú rendelet az emberorvoslásban használatos bakteorológiai természetü védö, oltó, gyógyitó és diagnosztikai készitmények termelése, forgalombahozatala és ellenörzése tárgyában intézkedett.

Gyógyszereink között szerepeltek olyan készitmények is, melyeknek hatóanyaga (hatóértéke) kémiai illetve fizikai eljárásokkal nem volt mérhető. Ezek közé tartoztak egyes állati eredetü ú.n. organoterápiás készitmények, növényi eredetü kivonatok, egyes vitaminok, továbbá szerológiai és bakteorológiai készitmények.

A felsorolt egyes anyagoknak, illetve hatóértékének kémiai meghatározása nehézségekbe ütközött, részben, mert az illetö hatóanyag kémiailag nem definiált, részben, mert nem voltak ismertek olyan kémiai illetve fizikai eljárások, amelyekkel a hatóanyag igen kis mennyisége vagy esetleg a kisérö anyagok zavaró hatása miatt a meghatározásokat el lehetett volna végezni. Ilyen esetekben a meghatározást kisérleti állatokon vagy szervekben végezték. Ezen anyagok állandó minöségét biológiai standardizálással biztositották. A méréseket összehasonlitó-standard elven alapuló mérésekkel végezték. Bevezették a nemzetközi standardot és nemzetközi egység formát, például a digitálisznál 1926-ban, a C vitaminnál 1934-ben, a him nemi hormonnál 1935-ben, az inzulin esetében szintén 1935-ben vezették be a biológiai standardizálást.

A gyógyszerek törzskönyvi száma a II. világháború elött a következöképpen alakult:

- 01-töl kezdödött a gyógyszerkülönlegességek számozása,
- a vegyileg egységes összetételü gyógyszereké pedig 10.001-töl.
- a terápiás palettához tartozó kommersz injekciók törzskönyvi száma 50.001-töl,
- a homeopátiás szerek csoportja 80.001-töl kezdödöen szerepelt a nyilvántartásban.

Amennyiben valamely készitmény elött szám nem szerepelt, az azt jelentette, hogy a készitményt - a nevezett 1933-as körrendelet értelmében - bejelentették nyilvántartásba vétel céljából, de a rendelet 10§.10 pontja értelmében az engedélyezési eljárás még nem fejezödött be. A nyilvántartási számmal nem rendelkezö készitményeket a forgalomböl ki kellett vonni, ha azok törzskönyvezéséröl 1934.december 31-ig nem intézkedtek.

A törzskönyvi szám elött egy köralakú jelzés a 262/1934.B.M. rendelet értelmében azt jelentette, hogy az ilyen jelzést viselö készitmények a Kábitószereket Ellenörzö Központi Szerv ellenörzése alá tartoznak./5/

A törzskönyvezett gyógyszerek jegyzékei, melyek kiadása a Magyar Gyógyszerészeti Egyesület feladata volt, 1927-ben, 1928-ban, 1932 és 1934-ben jelentek meg a Budapesti Közlönyben. A közlöny nagy alakja és a rendeltetésszerü gyakori használatnak a papir minösége nem volt megfelelö, igy a belügyminiszter a 245.858/1937.XII.számú rendelettével elrendelte a jegyzék könyv alakban való elkészitését. A jegyzék V. kiadását a Magyar Gyógyszerész Egyesület kérésére az OKI állitotta össze, s ez 1937-ben jelent meg. A jegyzékben a készitmények neve alatt szerepelt a forgalomba tartható csomagolásuk is.

A folytatólagosan törzskönyvezett készitmények listáját a Belügyminisztérium "Népegészségügy" c. kiadványa tartalmazta. A Hivatalos Jegyzéknek újabb és újabb kiadásai (1943, 1950, 1957, 1967, 1977) láttak napvilágot /6-11/.

A II.Világháborút megelözö idök rendelkezései, tehát a minöség, késöbb a hatékonyság biztositottsága mellett szinte korlátlan számú elöállitó és elöállitott készitmény megjelenését tették lehetövé. A háború súlytotta ország Parlamentje a felszabadulás után elöször 1948-ban alkotott törvényt a gyógyszerekkel kapcsolatban.

2.1.3 Az 1950-töl napjainkig eltelt idöszak föbb rendelkezései

Az 1948-as és 1950-es államositások következtében csökkent számú gyógyszerelöállitó természetesen nem vállalhatta magára a háború elött elöállitott valamennyi gyógyszer további elöállitását és forgalmazását. A gyógyszertörzskönyvezéssel foglalkozó rendelkezések hatályba helyezése óta az orvostudomány, a gyógyszerészet és a vegyészet is jelentös lépéssel elöbbre jutott.

Mindezen befolyásoló tényezök figyelembe vétele után jelent meg a 3180-173/1951./III.1./ Eü.M. számú rendelet, mely a gyógyszerkülönlegességek forgalmazásáról és ellenörzéséröl rendelkezett.

A rendelet értelmében gyógyszerkülönlegességnek kellett tekinteni, minden olyan vegyi, növényi vagy állati eredetü hatóanyagot, illetöleg hatóanyagokat tartalmazó készitményt, amely gyógyitási cél elérésére vagy betegségek megelözésére, illetve megállapitására szolgált és megkülönböztetést célzó névvel, jelzéssel /képzeleti név, szövédjegy/ vagy anélkül, de meghatározott mennyiségben, csomagolásban és áron került forgalomba.

Minden új belföldi gyógyszerkülönlegesség gyártása elött az elöállitónak a gyártásra vonatkozó tervezetet be kellett nyújtania az Egészségügyi Minisztériumhoz. Csak olyan vállalat kérhette az új gyógyszer gyártására az engedélyt, mely az Egészségügyi Minisztériumtól a gyógyszergyártásra felhatalmazást kapott.

A Minisztérium a gyártási tervezetet véleményezés végett megküldte az Egészségügyi Tudományos Tanácsnak /továbbiakban ETT/. Az ETT a tervezetet felülvizsgálta és - ha a készitmény gyártását indokoltnak tartotta - intézkedett a gyógyszerkülönlegesség gyógyászati szempontból való kipróbálása iránt. Ha nem javasolta a gyártást, akkor erre vonatkozó véleményét a gyártási tervezet egyidejü visszaküldésével közölte az Egészségügyi Minisztériummal.

Az ETT által gyártásra javasolt gyógyszerkülönlegességet legalább két, arra alkalmas gyógyintézetben gyógyászati szempontból ki kellett próbálni. A kipróbálást végzö gyógyintézetek kijelölésére az elöállitási tervezet benyújtója is tehetett javaslatot. A kipróbálást végzö gyógyintézeteket az EIT jelölte ki. Az OKI (majd 1962-töl OGYI) a kijelölésröl értesitette az elöállitót és

felhivta a figyelmét, hogy a gyógyászati kipróbálásra kerülö gyógyszerkülönlegességet a kijelölt gyógyintézetek részére, elegendö mennyiségben és ingyenesen bocsássa rendelkezésre. Az ETT által kijelölt gyógyintézetek vezetöi kötelesek voltak a gyógyászati szempontból való kipróbálás iránt intézkedni és ennek eredményéröl az OKI-t (késöbb az OGYI-t) valamint az ETT-t értesiteni. Az értesitésnek ki kellett terjednie a nagyobb számú betegen végzett vizsgálatok alapján szerzett tapasztalatokra, kórtörténetekre és a gyógyszerkülönlegesség terápiás használhatóságára.

A gyógyintézet vezetöje saját véleményét is köteles volt ismertetni.

Az ETT a gyógyintézetek értesitéseit kiértékelte és egyben meghatározta a gyógyszerkülönlegesség felhasználására /indikáció és kontraindikáció/, adagolására vonatkozó elöirásokat.

Ezek után az ETT a gyógyszerkülönlegesség gyártására, adagolására, felhasználására tett javaslatot a gyártási tervezettel együtt visszaküldte az Egészségügyi Minisztériumnak.

Az ETI a gyógyszerkülönlegesség gyógyintézeti kipróbálását mellözhette, ha az ismert hatóanyagot tartalmazott vagy a gyógyászati kipróbálásra vo-

natkozóan elegendö hazai vagy külföldi szakirodalom állt rendelkezésére és ezeket az elöállitó benyújtotta a gyártási tervezettel együtt.

A 8360-14/1952/ Eü.K.14./Eü.M. számú rendelet szerint az Egészségügyi Minisztérium engedélyezte az új belföldi gyógyszerkülönlegesség gyártását, elállitója kérhette a gyógyszerkülönlegesség törzskönyvezését és forgalombahozatalának engedélyezését. Belföldi gyógyszernél csatolni kellett

- a gyógyszerkülönlegesség elöállitására jogositó engedélyt,
- a bejelentö lapot,
- a cimke, használati utasitás és kiséröirat szövegét és
- a hatóanyagra vonatkozó irodalmat

Az OKI a gyógyszer természetétöl függöen megvizsgálta

- az összetételt
- a hatásosságot
- a tartósságot
- a sterilitást

kémiai, biológiai, bakteriológiai módszerekkel. A vizsgálat kiterjedt a készitményre és a hatóanyagra is. Ha az ellenörzés alkalmával a gyógyszerkülönlegesség nem felelt meg a bejelentett adatok-

nak vagy más okból nem tartotta forgalombahozatalra alkalmasnak az OKI, jelentést tett erröl az Egészségügyi Minisztériumnak és értesitette a kérelmezöt. Az OKI a gyógyszerkülönlegességet akkor törzskönyvezte, ha annak forgalombahozatalát engedélyezhetönek tartotta. Elkészitette a forgalombahozatali engedély tervezetét, megjelölte az elöállitót, forgalombahozót, meghatározta a lejárati idöt és csomagolást, törzskönyvi számot adott és javaslatot tett arra, hogy orvosi rendelésre vagy anélkül hozható forgalomba a készitmény. Jóváhagyták a cimkét és a használati utasitást is.

Az Egészségügyi Minisztérium az alkalmazás során tapasztaltak és az OKI-ellenörzés eredménye alapján döntött a forgalombahozatali engedély kiadásáról, ebben a fogyasztói árat is megadta. A forgalombahozatali engedély visszavonásig volt érvényes.

Az engedélyes köteles volt a gyógyszerkülönlegesség végleges mintáit az OKI és az ETT elöirásainak megfelelöen elkésziteni és jóváhagyás végett forgalombahozatal elött az OKI-nak bemutatni.

Nem volt törzskönyvezhetö az olyan gyógyszerkülönlegesség, amelynek hatóanyagai részben vagy egészben ismeretlenek voltak.

A már törzskönyvezett készitmény bárminemü változtatása elött az OKI-tól engedélyt kellett kérni, vonatkozott ez a gyártás átruházása esetére is.

A 8200-9/1953/Eü.M. számú utasitás a belföldi gyógyszertörzskönyvezésben nem hozott változást. A külföldi gyógyszerkészitmények behozatali módjával foglalkozik. Ezek importját az Egészségügyi Minisztériumnál kellett kérvényezni, feltüntetve a gyógyszer nevét és pontos összetételét. A behozatal engedélyezése esetében az Eü.M. értesitette a kérelmezöt, az OKI-t és a Gyógyáruértékesitö Vállalatot (a továbbiakban Gyógyért) az ún. kontingentált gyógyszerkülönlegességröl. Az OKI nyilvántartási számot adott a behozatalra kerülö kontingens gyógyszerkülönlegességre. Meg nem felelö minöségü gyógyszerkülönlegesség forgalombahozatalát nem engedélyezték, - az OKI a zár alá helyezését rendelte el./12/

Az OGYI 1962-ben megalakult, és átvette az OKI-tól a gyógyszerértékelés elsö fázisának feladatait, majd 1968-ban az OKI Gyógyszerellenörzö Föosztályának csatlakozása is megtörtént. Igy az OGYI feladatkörébe került a gyógyszertörzskönyvezés teljes folyamata./13/

Új szakaszt jelentett a gyógyszerek törzskönyvezésében a 7/1970/VII.23/ Eü.M.sz. rendelet és az ehhez kapcsolódó 25/1970/ Eü.K.16./ Eü.M. számú utasitás. E rendelet hatálya alá tartozott minden olyan vegyi vagy biológiai eredetü hatóanyagot vagy hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészitmény, valamint ezek oldószere, amely a gyógyitási cél elérésére, vagy betegség megelözésére, megállapitására, a szervezet müködésének kivánatos befolyásolására szolgál és képzeleti névvel, az Egészségügyi Világszervezet /EVSZ/ által ajánlott, nemzetközi szabadnévvel vagy egyéb elnevezéssel, meghatározott csomagolásban került forgalomba.

Új belföldi gyógyszerkészitmény forgalombahozatala céljából a gyógyászati célra alkalmasságának megállapitása, törzskönyvezés és forgalombahozatal engedélyezése iránti kérelem benyújtása elött kérni kellett az elöállitónak annak elbirálását, hogy a gyógyszerkészitmény forgalombahozatala az orvosi és gyógyszerészi tudományok mindenkori állása alapján a lakosság korszerü egészségügyi ellátásának biztositása érdekében indokolt-e a gyógyszerkészitmény gyártása, forgalomba hozatala.

A következö szempont az, hogy a gyógyszerkészitmény a kivánt gyógyászati célra alkalmas-e.

A kérelmet az OGYI-hoz kellett benyújtani. A gyógyászati célra való alkalmasság elbirálása érdekében klinikai farmakológiai ill. klinikai vizsgálatokat kellett végezni. Ismert ható- és ártalmatlan vivöanyagok esetében ettöl az OGYI eltekinthetett. Az elöállitó jogosult a kijelölt hazai gyógyintézeteken felül, külföldi gyógyintézetekben is kipróbáltatni készitményét.

A rendelet és végrehajtási utasitása szemben az eddigi rendelkezésekkel felsorolja, hogy milyen preklinikai és klinikai dokumentáció szükséges a gyógyszerek magyarországi törzskönyvezéséhez. Dokumentáció vonatkozásában nem tesz különbséget a hazai és külföldi készitmények között.

A kliniko-farmakológiai és klinikai vizsgálatok rendeleti szétválasztására is ekkor került elöször sor.

A korábbi rendelkezések lehetövé tették, hogy az elöállitó akár a klinikai vizsgálatok folyamán is változtasson a készitmény összetételén, ezt a lehetöséget a 7/1970-es rendelet eleve kizárta azzal, hogy a vizsgálatok megkezdése elött a készitmény mintáját az OGYI-nak meg kell küldeni, s az OGYI megállapitja a késztmény standardizáltságát (rögzitett minöségét). A klinikai vizsgálatokra átadott mintáról az elöállitónak pontos nyivántartást kell vezetnie.

A gyógyszer törzskönyvezésének idejéig az ETT illetékes bizottságai és az OGYI értékeli a benyújtott dokumentációt és az OGYI dönt a hiányzó adatok pótlásáról illetve újabb vizsgálatok engedélyezéséről.

Az Egészségügyi Minisztérium külön engedélye csak a kábitószernek minösülö anyagok vizsgálatához szükséges. Amennyiben az elvégzett klinikai vizsgálatok alapján az ETT illetékes bizottsága a gyógyszer törzskönyvezhetösége mellett foglal állást, az elöállitó kérheti a gyógyszer törzskönyvezését az OGYI-tól. Az OGYI a törzskönyvezés folyamán rögziti a gyógyszer minöségi követelményeit a készitményre, valamint a ható- és segédanyagokra, jóváhagyja az alkalmazási elöiratot, a csomagolás cimkeszövegét, majd bejegyzi az új gyógyszert a törzskönyvbe.

A törzskönyvezés tényéröl, a törzskönyvben rögzitett adatokról az OGYI az elöállitót értesiti és az Egészségügyi Minisztériumnak felterjeszti a forgalombahozatali engedély kérelmét a gyógyszer rendelhetöségére tett javaslatával együtt.

Az Egészségügyi Minisztérium ezután dönt a készitmény forgalomba hozataláról, meghatározza az árat és a rendelhetöséget.

Az elöállitónak a forgalombahozatali engedély kézhezvétele egyúttal gyártási kötelezettséget is jelent. Az OGYI által történt végleges minta jóváhagyása után olyan mennyiségben kell a készitményt elöállitania, amilyen mennyiségre a magyar egészségügynek szüksége van. A törzskönyvezett és forgalombahozatalra engedélyezett gyógyszer összetételére, minöségére, tárolására, forgalombahozatalára a törzskönyvezéskor rögzitett elöirások, továbbá a hatályos Magyar Gyógyszerkönyvben megadott irányelvek a mérvadók.

A forgalombahozatali engedély visszavonásáig az OGYI a törzskönyvezett készitményeket folytatólagosan törzskönyvezi. A forgalombahozatali engedély visszavonása után az OGYI a gyógyszert a törzskönyvböl törli. Az összetétel változása esetén újabb gyógyászati kivizsgálást irhat elö az OGYI /14/.

Az elöbbiekben emlitett rendelet és annak végrehajtási utasitása megjelenése óta magasabb szintü rendelkezés volt az 1972.II. Törvény megjelenése az Egészségügyröl,/15/. A IV. fejezet foglalkozik a Gyógyszerüggyel.

2.2 A gyógyszerkészitmények számának változása Magyarországon

2.2.1 A gyógyszerválaszték alakulása 1933 és 1952 között

A gyógyszerek törzskönyvezésének bevezetésekor, tekintettel a már emlitett 200/1933.B.M. számú körrendelet utasitására, gyógyszergyártással foglalkozó gyárak és a gyógyszertárak igyekeztek készitményeiket az elöirt egy éven belül törzskönyveztetni, hiszen törzskönyvezés nélkül elvesztették volna az adott gyógyszer forgalombahozatalához a jogot. Nem csodálkozhatunk tehát azon, hogy már a hivatalos törzskönyvezés után egy évvel, tehát 1934-ben, 1652 bel- és 961 külföldi gyógyszer szerepel a nyilvántartásban. Ha a készitmények számának alakulását nyomon követjük /II.táblázat és 1.ábra, lásd a fejezet végén/ 1933-tól 1952-ig, tehát a két alapvetö törzskönyvezési rendelet megjelenése közötti idöben, megállapithatjuk, hogy a történelmi és szemléletváltozás pontosan kirajzolódik.

A II.Világháború elötti évek magántulajdonon alapuló gazdasága lehetövé tette, hogy ugyanazt a készitményt más néven több elöállitó is törzskönyveztesse, illetve forgalomba hozza, igy természetes volt a törzskönyvezett készitmények nagy száma. Érdekes módon a csúcsot - tehát a legtöbb törzskönyvezett készitményt - a háború éveiben találjuk, bár a külföldi készitmények száma ekkor már természetesen csökkenö tendenciát mutatott.

A háború befejeztével a külföldi töke kivonul Magyarországról s a készitmények száma felére, majd negyedére csökken. Ezzel párhuzamosan megfigyelhetö a magyar készitmények számának fokozatos csökkenése (1946-1949), amelyben a rossz gazdasági körülmények játszottak szerepet.

A gyógyszergyárak és gyógyszertárak államositásának hatása csak az 1950-es évben érezteti hatását, hiszen tisztázni kellett, hogy a megmaradt öt gyógyszergyár mely termékeket fogja a jövöben is elöállitani és ezután került sor egy nagyobb törzskönyvi törlésre.

Az 1951-es törzskönyvi rendelet megjelenésével 1952-re alakult ki a gyógyszerkészitmények azon száma, amely az akkori idök igényeinek, követelményeinek, valamint elsösorban lehetöségeinek megfelelö volt.

Ez a 633 magyar és 203 külföldi készitmény az alapja lényegében a mai gyógyszerválasztékunknak.

A párhuzamos törzskönyvezés megvilágitására az ebből a periódusból származó jegyzéket /6-9/ megvizsgáltam. Annak anyagából bemutatok néhány szemléltetö példát:

A készitmények neve:	A nyilvántartott készitmények száma:
Amidazophenum tabl. 0.1 g	10
Amidazophenum tabl. 0.3 g	11
Aqua bisdestillata	13
Acidum acetylsalicylicum tabl. 0.5 g	18
Acidum acetylsalicylicum tabl. 1.0 g	11

Atropinum sulfuricum injekció 37 szerepelt a nyilvántartásban. Ez esetben azonban a hatóanyagtartalom 0.01%-tól - 0.85%-ig változott.

Chininum hydrochloricum injekcióból 41-et tartottak nyilván.

Barbamidum tablettából 6, Codeinum hydrochloricum és phosphoricum tabletta (0.01; 0.02; 0.03; 0.05 g) 35 készitmény.

Igen jelentös számmal fordulnak elö a morfin tartalmú készitmények, különbözö hatóanyagtartalommal és kombinációban összesen 243 készitményben. Az 1940-es években csak monokomponensü morfin készitmény 28 volt nyilvántartásban.

Amint már emlitettem a társadalmi, gazdasági fejlödés nagy befolyással van a gyógyszerészet, a gyógyszerellátás alakulására is. Felszabadulásunk, a szocialista társadalmi rend megteremtése és épitése új lehetöséget adott az állami gyógyszerellátás, igy a gyógyszertörzskönyvezés átalakitására is.

2.2.2 A gyógyszerkészitmények számának változása 1952-töl napjainkig

Ez az idöszak az elözöekhez viszonyitva kevésbé látványos változást mutat. A nyilvántartásba vett külföldi gyógyszerek száma ugyanakkor ebben az idöszakban éri el elöször, majd mintegy 50%-kal meg is haladja a törzskönyvezett magyar készitmények számát. Természetesen ez csak látszat, hiszen a valóságban a magyar népgazdaság teherbirása sohasem engedte meg, hogy az összes nyilvántartott külföldi készitmény importra /importlistára/ kerüljön, a törzskönyvezett, de nem importált gyógyszerek pedig - a korábbi gyakorlatnak megfelelöen - nem kerültek a nyilvántartásból törlésre.

A nyilvántartásba vett külföldi készitményeknek csupán kis, évente változó hányadát importáltuk (ez a hányad sohasem érte el a regisztrált gyógyszerek számának 20%-át). Ezért a törzskönyvezett/ nyilvántartásba vett magyar és külföldi gyógyszerkészitmények számának összehasonlitása az 1952 utáni idöszakban torz képet mutat, hiszen nem tükrözi a valóban rendelkezésre álló gyógyszerválasztékot.

Igy a továbbiakban számszerüen csupán a hazai készitményekkel foglalkozom.

A korábbi fejezetekben emlitett szelektiv gyógyszertörzskönyvezési rendszer bevezetése készitmények számának alakulásában /III.táblázat és 2.ábra, lásd a fejezet végén/ igen lassú változást tett csak lehetövé.

A fö törekvés ekkor arra irányult, hogy minden olyan új gyógyszer kerüljön forgalomba, amely a gyógyszerterápiát gazdagitja, ugyanakkor ne kerüljenek forgalomba sem kétes értékü gyógyszerek, sem parallel készitmények vagy szükségtelen gyógyszerkombinációk. Ezen alapelvek alkalmazása folytán a törzskönyvezett gyógyszerkészitmények száma alacsony maradt Magyarországon (2).

Azonban azt is elmondhatjuk, hogy 1950 óta mintegy 550 hazai készitmény került törzskönyvezésre és forgalomba hozatalra. Ezzel párhuzamosan az elavult gyógyszereket törölték a törzskönyvből. A III. táblázat és a 2. ábra adatai igy a gyógyszerválaszték állandó megújulását is tükrözik.

Évek	törzskönyvi törlések száma	új törzskönyvezett készitmények száma
1963	9	36
1964	21	17
1965	13	16
1966	23	11
1967	15	18
1968	26	23
1969	1	17
1970	0	14
1971	4	31
1972	16	33
1973	0	24
1974	0	18
1975	16	12
1976	0	16
1977	31	15
1978	0	11

%

folytatás:

Évek	törzskönyvi törlések száma	új törzskönyvezett készitmények száma
1979	0	10
1980	19	10
1981	31	16
1982	0	14
1983	14	14
1984	3	8
1985	1	24
1986	51	13

Ugyanakkor, ha más oldalról közelitjük meg a kérdést, a háború elötti többszáz elöállitó (a többszáz elöállitó között ugyan sok gyógyszertár és kis laboratórium is szerepelt, de nagy elöállitó csak kevés volt) közel 5000 készitményt törzskönyveztetett, mig a háború után megmaradt öt (később hat) elöállitó 800-at, ami arányát tekintve nem lebecsülendö!

A magyar gyógyszeripart a szelektiv törzskönyvezés rákényszeritette arra, hogy a világhirnevet kivivott eredeti magyar gyógyszerek mellett olyan reprodukciós készitményeket állitson elö, amelyeknek nem csak itthon, hanem külföldön is jó

piaca van. Ezzel is magyarázható, hogy termelésük mintegy 70%-ának (1985-ös adat) exportálásával elökelö helyet tudtak kivivni maguknak a gyógyszerexportáló országok sorában.

A hazai elöállitású gyógyszerválaszték alakulásában az 1985-ös év újabb fordulópontot jelentett. A tudományos fejlödés, a terápiás szokásokban bekövetkezett változások, valamint a gazdaságtalan, elavult készitmények további gyártásának megszüntetése érdekében végzett alapvetö újraértékelés során döntés született a magyar gyógyszerválaszték korszerüsitéséröl. A korszerüsités természetesen jelentkezni fog a készitmények számának alakulásában is, mintegy 150 készitmény az elkövetkezö években törzskönyvi törlésre kerül /34/, és helyüket a Világbank hitele segitségével a magyar gyógyszeripar korszerü készitményei fogják betölteni.

2.3 Gyógyszerválasztékunk vizsgálata gyógyszerformák arányának a szempontjából

Az 1934-töl megjelenö gyógyszerek jegyzékeit tanulmányozva megállapitható, hogy a törzskönyvezett

gyógyszerformák száma az idö elörehaladtával fokozatosan változott és soha nem volt nagy, annak ellenére, hogy az ipari gyógyszertechnológia fejlödése következtében néhány új és korszerü gyógyszerformát alakitottak ki.

Különösen szembetünö ez, ha a magyarországi gyógyszerforma-választékot összehasonlitjuk külföldi példákkal. A modern szakkönyvek ma 50-nél is több, gyárilag elöállitható gyógyszerformát tüntetnek fel /35/.

Megjegyzendö, hogy a tabletta, injekció, oldat, kenöcs, kúp gyógyszerformákat minden idöben megtalálhatjuk a hazai elöállitású törzskönyvezett gyógyszerek között.

2.3.1 Gyógyszerformák az 1933-tól 1952-ig terjedö idöszakban

Az elöbbiekben emlitett alapvetö öt gyógyszerformán kivül alkalmaztak még ebben az idöben kapszulát, granulát, teákat /a csehszlovák készitmények között még ma is szerepel törzskönyvezett gyógytea/, ezen kivül por, drazsé, gyöngy, mellszörp /köptetö szirupos gyógyszer/, szeletkés tábla,

zselatintok, labdacs, bomba és csokoládé az elöforduló gyógyszerformák.

2.3.2 Gyógyszerformák elöfordulása 1952-töl napjainkig

A felszabadulás utáni gyógyszerválaszték gyógyszerforma alapján történö vizsgálatát az 1953 és 1983-as adatai alapján végeztem /IV.táblázat a fejezet végén/.

A táblázat adatait elemezve megállapithatjuk, hogy az 1953 és 1983 között eltelt harminc év alatt a törzskönyvezett gyógyszerformák tekintetében nincs szignifikáns eltérés. Megnött az orr- és fülcseppek, valamint a szirupok részaránya, a többi alig változott. A változást inkább a gyógyszerformák néhány retard változatának bevezetése jelentette csupán, a teljesen új gyógyszerformák száma nem nagy.

Az értékelés eredménye az, hogy az évtizedek múltával a gyógyszertechnológia fejlödésének természetes velejárója egyes korszerütlen gyógyszerformák szelekciója, megszüntetése (vagy teljes átkerülése a magisztrális gyógyszerkészitésbe!), ugyanakkor más, korszerübbek elöretörése. Törlésre

került pl.: a mustárpapir, a plomba, a pasztilla. Gyakrabban alkalmazott gyógyszerformává vált a kapszula, az aerosol, a granula, az infúzió.

Az 1983-as teljes, hazai elöállitású választékot fizikokémiai (más elvek szerint is feldolgozva ezeket), reológiai sajátságai (konsisteciájuk) szempontjából 4 nagy csoportra osztottam:

1./ Szilárd gyógyszerformák
- tabletta
- kapszula

2./ Folyékony "
- külsöleges
  - oldatok
  - ecsetelök
  - injekciók
- belsöleges
  - oldatok

3./ Permetek
- külsöleges
- belsöleges

4./ Képlékeny gyógyszerformák
- kenöcs - krém - gél
- kúp

Gyógyszerformánként, az általam alkalmazott szempontok szerint, a teljes gyógyszerválaszték elemzése alapján a következö adatokat kaptam:

1./ Szilárd gyógyszerformájú	414	készitmény	52,3 %
2./ Folyékony gyógyszerformájú	292	készitmény	36,8 %
3./ Permetek	12	készitmény	1,6 %
4./ Képlékeny gyógyszerformájú	74	készitmény	9,3 %

Ez a tágabb értelmü felosztás is egyértelmüen bizonyitja, hogy tabletta, drazsé, tehát szilárd formában kerül a legtöbb hazai készitmény forgalomba. Hasonló tendencia figyelhetö meg a csehszlovák gyógyszerválaszték gyógyszerforma szerinti elemzése során is. Néhány százalékos eltérés mutatkozik egyes gyógyszerformáknál pozitiv vagy negativ irányban, de megállapitottam, hogy az eltérés nem jellemzö egyik gyógyszerforma vonatkozásában sem.

2.4 Gyógyszerformák a gyermekgyógyszereknél (adag, gyógyszerforma)

A továbbiakban meg kivántam vizsgálni, hogy gyógyszerkészitményeink között milyen számban van-

nak kizárólag a gyermekgyógyászatban alkalmazottak.

A gyermekek nem "kis felnöttek", hanem igen jellegzetes fiziológiás sajátságokkal rendelkezö egyének. A szakirodalom szerint a gyermekkorban a fiziológiás normálértékek sokkal nagyobb mértékben ingadoznak az életkori fejlödésnek megfelelöen, mint a felnötteknél. Igy a dózist meghatározó tényezök igen sokrétüek. A probléma tehát az, hogy a gyermekdózis, amely a kortól függö fiziológiai fejlettségnek felelne meg, nem jellemezhetö egyszerüen lemérhetö adatokkal, mint a testtömeg vagy a testmagasság. Catzel dozirozási irányvonala /18/ szerint a megadott tapasztalati értékek az életkornak megfelelö testfelülettel vannak összhangban.

Példaként emliteném a szulfonamidok és antibiotikumok vérszintjének alakulását. A szulfonamidoknak a vérpályából a szövetekhez diffundálása gyermekeknél kisebb, igy tehát nagyobb adag kell a megfelelö hatás eléréséhez. Másként van ez a penicillin, mint antibiotikum esetében, mert a tubuláris filtráció - mint energia fogyasztó reakció - nem azonos módon megy végbe még azonos korú gyermekeknél sem. Könnyen túladagolható, ezért a vérszint ellenörzése sokkal fontosabb, mint a felnöttnél /18/.

Statisztikailag felmérve, jelenleg a kizárólag gyermekgyógyászatban alkalmazott készitményünk száma 17, a teljes választék csupán 2,1%-a.

Az elsösorban felnött terápiában alkalmazott, de a gyerekgyógyászatban is alkalmazhatók száma 214 gyógyszerkészitmény, (26,7%).

Ez nem csekély szám, de rendkivül elgondolkoztató. Sok esetben igen nagy a veszélye a gyógyszer túladagolásának, mely egészségártalommal és tragédiával is végződhet.

Szükség lenne több "gyermekdózisú" gyógyszerkészitményre, amelyeknek a gyógyszerformáját úgy kellene megválasztani, hogy a gyerekeknél könnyebben alkalmazni tudnák a gyógyszereket és pontosabb adagolást biztositanának. Ez a probléma felveti az azonos hatóanyagú különbözö gyógyszerformák kialakitásának a kérdését.

Néhány kiragadott példán, a teljesség igénye nélkül, bemutatom, hogyan alakult hazánkban egyazon hatóanyagnak több gyógyszerformában való forgalomba hozatala:

A Bricanyl injekció törzskönyvezésének éve: 1977,
" tabletta " 1977,
" elixir " 1978,
" spray " 1981.

Az elsö három gyógyszerforma gyártási technológiája hagyományos, tehát a forgalomba hozataluk között nincs nagy idöeltolódás (1 év). A spray gyógyszerforma megvalósitása már nagyobb akadályokba ütközött, bár licencia átvételéröl volt szó. Más példa is az elöbbieket látszik igazolni: a Phlogosam kenöcsöt 1964-ben, a Phlogosam habot csak 1980-ban törzskönyveztük.

Bizonyos terápiás csoportok esetében igen fontos lehet egy-egy hatóanyagnak több gyógyszerformában való feldolgozása a gyógyszerbiztonság és a terápia eredményessége érdekében. Hivatkozva az USA ilyen irányú törekvéseire/17/, feltétlenül tekintettel kell lenni ebben a vonatkozásban a gyermekekre és az idös korúak gyógykezelésére.

A gyógyszerbiztonságot nagy mértékben szolgálja a megfelelö modern gyógyszerformákon kivül, ha ez a gyógyszerforma a pontos, egyértelmü adagolást is biztositja. Hasonlóan fontos a gyógyszerformákon kivül az egyértelmü, félre nem érthetö jelzésekkel ellátott, jól tisztán tartható, a pontos adagolást biztositó adagoló eszköz. Jelenleg gyógyszeriparunkban ezen a téren vannak meg nem oldott feladatai.

2.5 A törzskönyvezett gyógyszerekben található hatóanyagok számának elemzése

Megvizsgáltam, hogyan alakult az egy- és többkomponensü készitmények aránya. Az 1952-es törzskönyvezési rendelet megjelenése, azaz a szelektiv törzskönyvezés bevezetése elött szinte elvétve találtunk monokomponensü készitményeket. Jellemzö volt erre az idöre a 3 vagy még több hatóanyagot tartalmazó készitmények forgalmazása. A szelektiv törzskönyvezés bevezetése utáni helyzetet az V.táblázat szemlélteti. A vizsgált két idöpontot /1953 és 1983/ összevetve megállapithatjuk, hogy az eltelt harminc év alatt az arányokban szignifikáns változás nem következett be. A monokomponensü készitmények dominéltak. Az 1984 évben törzskönyvben található készitményeket részletesebben feldolgozva a következö adatokat kapjuk:

1	hatóanyagot	535	készitmény	/67,6%/
2	"	124	"	/15,7%/
3	"	55	"	/6,9%/
4	"	32	"	/4,0%/
5	"	20	"	/2,5%/
6	"	16	"	/2,0%/
7	"	4	"	/0,5%/
8	"	4	"	/0,5%/

8 hatóanyagkomponensnél többet 2 készitmény /0,25%/ tartalmaz (grafikusan lásd a 3. ábrán is). Hazai készitményben 12 hatóanyag is található.

Amennyire a két hatóanyag alkalmazása célszerü lehet a terápiában (különösen az antireumatikumoknál az emésztötraktus védelme érdekében, antibiotikumok esetében a megfelelö terápiás vérszint biztositásához vagy az analgetikumok, relaxánsok területén), olyan mértékben lehet káros több hatóanyag egy készitményben alkalmazása az esetleg tisztázatlan mechanizmusú kölcsönhatások miatt. Nem terápiás, de el nem hanyagolható gyakorlati szempont az is, hogy a minöségellenörzést végzökre is sokkal nagyobb feladat hárul az egyes komponensek egymás melletti meghatározásával. Az individuális gyógykezelést pedig egyenesen meghatározza a fix kombinációk alkalmazása.

Célszerü mérlegelni, hogy helyet kapjanak-e a terápiában a nem kellöen bizonyitott összhatással rendelkezö polikomponensü készitmények. Például az antihipertenziv terápia korszerü elvei szerint a kombinációs terápia került elötérbe.

Természetesen az sem lehet cél, hogy a rászoruló betegek 10-12 féle gyógyszert szedjenek. Fontos tehát a racionális gyógyszerkombinációk alkalmazása.

2.6 Jelenlegi gyógyszerválasztékunk "kor" szerinti megoszlása

Az elözö fejezetekben láttuk, hogy az elmúlt harminc évben sem a gyógyszerformák tekintetében, sem az egy készitményben elöforduló hatóanyagok számát tekintve nem mutatkozott lényeges változás. Érdekesnek látszott ezután megvizsgálni, hogy jelenlegi gyógyszerválasztékunknek milyen a "kor" szerinti megoszlása ami alatt a törzskönyvezés óta eltelt idöt értjük. Az 1984-es adatokat a VI.táblázat (lásd a fejezet végén) mutatja be. A vizsgálatot ötévenkénti bontásban végeztem, abszolút szám és arány tekintetében.

Hét terápiás csoportot vizsgáltam meg a törzskönyvezés óta eltelt idötartam szempontjából: Hypnotica, Sedativa, Antiepileptica, Analgetica, Anxiolytica, Antipsychotica, Antidepressiva szerek csoportja.

A hypnotica-sedativa csoport készitményeinek egyharmada 45 vagy több mint 45 éve törzskönyvezett készitmény. A készitmények korszerütlenek, az újabb terápiás megitélés szerint.

Az antidepressiva csoportban a készitmények több mint felének törzskönyvezése 19 és 9 év közé esik.

Az antipszihotika csoport mind korában, mind összetételében megfelel a csoporttal szemben támasztott követelményeknek.

Az anxiolitika csoport, korban és milyenségben is megfelelne, csak a fenyegetö dependencia miatt böviteni kellene a körét.

Az antiepileptika csoportban 20 éve törzskönyvezett "a legújabb" készitmény is.

Az analeptika csoport több mint fele 30 éve forgalomban levö készitmény, szükséges lenne itt is a szelekció, és felújitás.

Természetesen nem szabad abba a hibába esnünk, hogy az "öreg" gyógyszert az "elavult" gyógyszerrel azonositjuk! Ennek bizonyitásaként a 45 /vagy több/ éve törzskönyvezett készitmények közül néhányat példaként felsorolok, melyeknek nemcsak a hazai terápiában, hanem a külföldi országokban is helyük van a gyógyitásban:

Acidum nicotinicum tabletta és injekció

Calcimusc injekció

Diaphyllin tabletta

Istopirin tabletta

Kalmopyrin tabletta

Morphinum hydrochloricum injekció

Nitromint tabletta 0,5 mg

Papaverinum hydrochloricum tabletta

Tonogen injekció, oldat

Vitamin C drazsé 100 mg

Nem állithatjuk tehát, hogy minden régi készitmény elavultnak tekinthetö, de a korösszetételt figyelembe véve, igen hasznos lesz a már emlitett, következö években végrehajtandó gyógyszerválaszték--korszerüsités.

2.7 A törzskönyvezett gyógyszerkészitmények terápiás csoportok szerinti aránya

A továbbiakban megvizsgáltam az egyes terápiás csoportok részesedési arányát az összes hazai gyógyszerkészitmény között.

Munkám további részében a gyógyszerválasztékunk terápiás csoportonkénti megoszlását vizsgáltam, összehasonlitva adatainkat a csehszlovák és svéd gyógyszerválasztékkal. Viszonyitási alapul az 1978. évi svéd és csehszlovák adatok álltak rendelkezésemre az irodalomban.

Az EVSZ által javasolt terápiás csoportbeosztást alkalmaztam. Végigkövettem azonos szempont szerint mindhárom ország gyógyszerkinálatát a készitmények abszolút számának százalékában kifejezve.

Az 1978-as évben a svéd gyógyszerkészitményeinek száma 2331 volt, a csehszlovák készitményeké 610, a magyar készitményeké 797.

Néhány példán keresztül azokat a terápiás csoportokat szeretném bemutatni, ahol a három országban azonos tendencia figyelhetö meg, továbbá pozitiv, illetve negativ változás jelentkezik és ezen eltérések okait igyekszem megvilágitani.

- A légzöszervrendszerre ható készitmények aránya /5-6%/ a három országnál azonos, eltérés csak abszolút számok tekintetében van.

- Az antiallergikumok aránya nálunk és Csehszlovákiában 4% körül mozog, mig Svédországban 1,5%. Rendkivül figyelemre méltó Svédországnál az 1973 és 1978 között megfigyelhetö tendencia: 68--ról 30-ra csökkent - újraértékelés következtében - a nyilvántartásukban az antiallergikumok száma.

- Ellenkezö elöjelü az eltérés a citosztatikumnál. Ebben a terápiás csoportban a részesedési arány Svédországban 3,7%, Csehszlovákiában 0,98%, Magyarországon 1,1%. A készitmények száma Svédországban az 1978-ban meglévö 86 készitményröl 1983-ra 106 készitményre nött, mig hazai viszonylatban ugyanazon idöintervallum alatt 9-röl 12-re gyarapodott a citosztatikumok száma.

A vitaminkészitmények aránya a hazai és a csehszlovákiai terápiában /3,8%/ közel 2%-kal kevesebb, mint a svédeknél /5,62%/. Általában elmondhatjuk, hogy Svédországban az utóbbi 5 évben föleg a polivitamin készitmények felülvizsgálata következtében azok száma jelentösen csökkent. A szakirodalomból ismeretes, hogy a Vitamin A, D_2, E, C, B_2, nikotinsavamid, pantenol, B_6, B_{12}, továbbá a B vitaminkomplexek nem egy-egy bizonyos avitaminózis ellen használatosak és klinikailag nem bizonyitható egyértelmüen pozitiv hatásuk, ugyanakkor hipovitaminózis esetében, amely különféle eredetü lehet (pl. egyoldalú vagy hiányos táplálkozás, rekonvalescencia) alkalmazásuk indokoltnak tekinthetö /19/.

A hormonkészitmények, az altatók, nyugtatók aránya is jóval nagyobb Svédországban, mint Magyarországon vagy Csehszlovákiában.

A szemészeti készitmények aránya Svédországban 3,94%, Csehszlovákiában 2%, Magyarországon 1,37%.

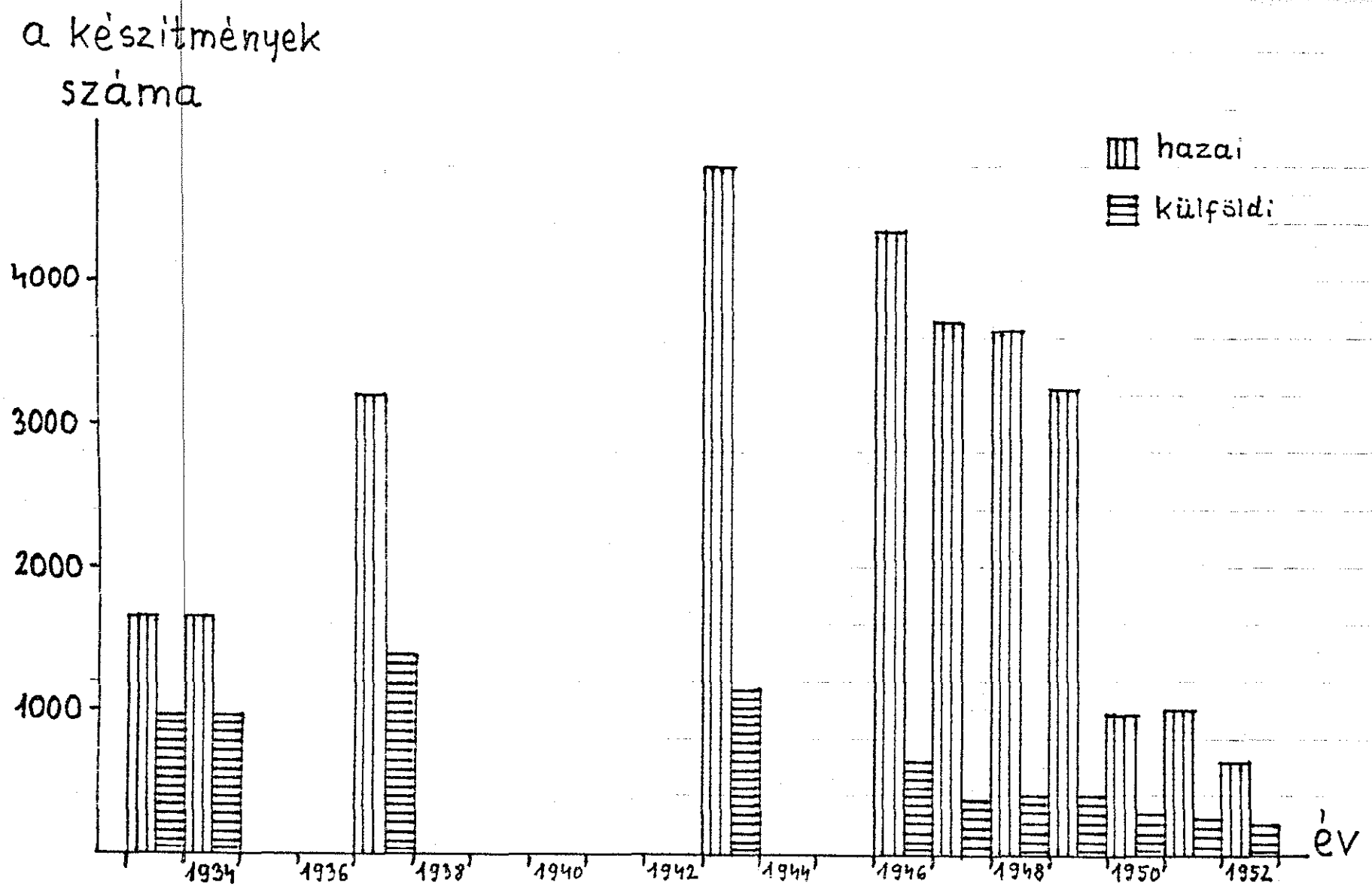
A kemoterápiás szerek csoportjába Svédországban az összes gyógyszer 9,78%-a tartozik, Magyarországon 4,86%-a, Csehszlovákiában pedig 3%-a.

A svéd gyógyszerválaszték terápiás csoportonkénti aránya több, farmakológiai, gyógyszerészi gondolatot ébreszt, amelynek megoldása feladatul szolgál nem csak a gyógyszeriparnak, hanem az egészségügynek is /16, 21/. (5. fejezet)

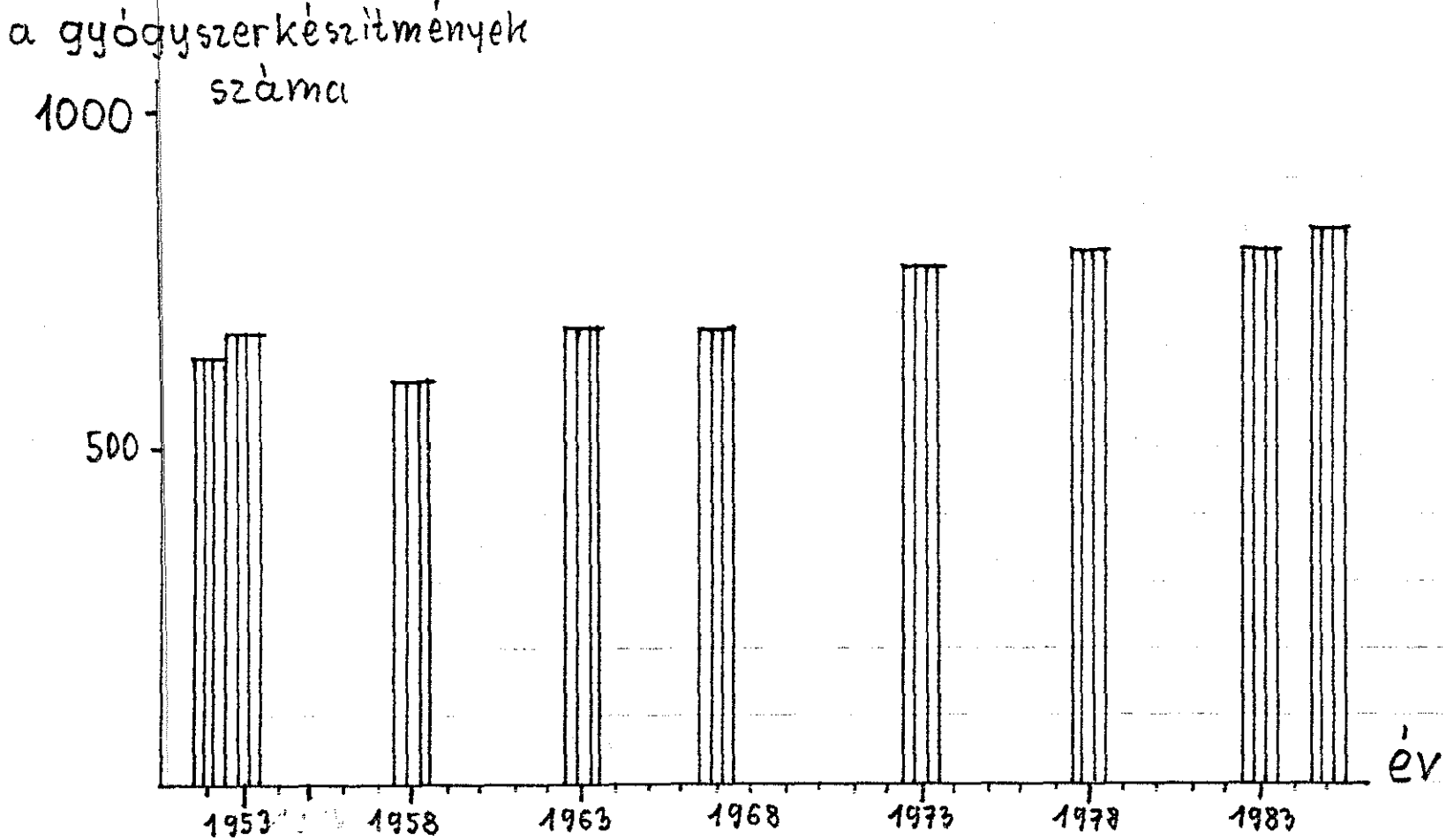
II. táblázat

A gyógyszerkészitmények számának változása 1933 és 1952 között Magyarországon

	A törzskönyvezett gyógyszerkészitmények száma	
Év	hazai gyártású	külföldi gyártású
1933	1652	961
1934	1652	961
1937	3204	1376
1943	4772	1146
1946	4339	643
1947	3682	368
1948	3645	409
1949	3235	394
1950	963	270
1951	1006	233
1952	633	203



1. ábra. A törzskönyvezett/nyilvántartásba vett gyógyszerkészítmények számának változása Magyarországon



2.ábra. A hazai előállítású gyógyszerkészítmények számának alakulása Magyarországon (1952-1985)

törzskönyvezett

III. táblázat

A hazai elöállitású, törzskönyvezett gyógyszerkészitmények számának alakulása Magyarországon 1953 és 1985 között

Év	A gyógyszerkészitmények száma
1953	669
1958	602
1963	680
1968	674
1973	772
1978	797
1983	797
1985	825

IV. táblázat

A hazai, felszabadulás utáni gyógyszerválaszték elemzése az egyes gyógyszerformák aránya szerint

Gyógyszerforma	Arányuk a törzskönyvezett gyógyszerek között, %	
	1953-ban*	1983-ban**
tabletta	30,1	36,3
drazsé	11,2	10,6
por	1,5	1,0
szippantópor	0,2	0,1
sebhintöpor	0,8	0,6
hintöpor	0,2	0,1
oldat	3,2	2,4
csepp	4,2	3,3
orr- és fülcsepp	0,2	3,1
szirup	0,2	1,4
emulzió	0,2	0,1
injekció	34,4	28,0
inhaláló	1,2	0,6
végbélkúp	3,2	3,1
kenöcs	3,7	4,7
szemkenöcs	1,3	0,5
gél, zselé	0,3	0,5
cinkenyv-pólya	0,2	0,1

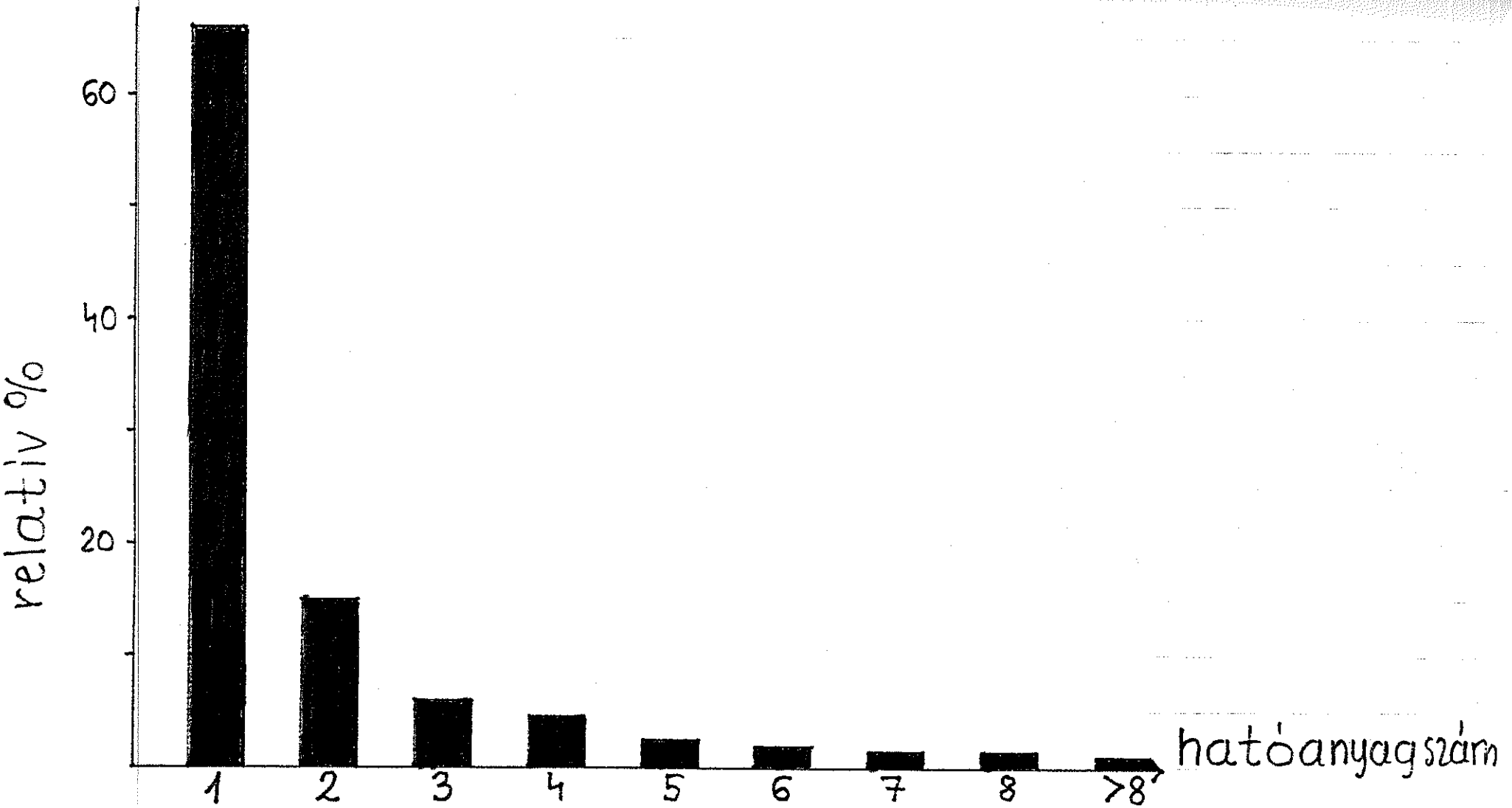
* Volt még asztmacigaretta, pasztilla, fibrinszivacs, mustárpapir, plomba, pilula, olaj összesen mintegy 4 %-ban.

** Ezen kivül kapszula, hüvelytabletta és -kúp, aeroszol, szuszpenzió, granulum, szemcsepp, fülcsepp, infúzió összesen mintegy 4 %-ban

V.táblázat

A törzskönyvezett gyógyszerkészitményekben előforduló hatóanyagok számának alakulása 1953 és 1983 között

Egy készitményben levö hatóanyagok száma	1953-ban a készitmények		1983-ban a készitmények	
	száma	%	száma	%
egy	398	66,5	535	67,6
kettö	96	16,1	124	15,7
három és több	104	17,4	133	16,9



3. ábra. A törzskönyvezett gyógyszerkészítményekben előforduló hatóanyagok száma 1984-ben

VI.táblázat

A hazai elöállitású törzskönyvezett gyógyszerek "kor" szerinti csoportositása (1984-es adatok)

A törzskönyvezés óta eltelt idö (év)	A gyógyszerek száma	relativ%
0 - 2	17	2,1
2 - 5	63	7,8
5 - 10	92	11,4
10 - 15	99	12,1
15 - 20	83	10,3
20 - 25	140	17,8
25 - 30	71	8,8
30 - 35	42	5,2
35 - 40	21	2,6
40 - 45	41	5,1
45 és több	135	16,7

3. A magyarországi antibiotikum-választék kialakulása és a jelenlegi helyzet értékelése

3.1 Az antibiotikumok tulajdonságainak rövid összefoglalása

Az antibiotikumok szisztematikus kutatásának alapját Fleming 1928-ban végzett kisérletei képezték, amelyekben a Penicillinium notatum gombával fertözött táptalajon az általa akkor tanulmányozott Streptococcus törzs feloldódását észlelte. Kimutatta, hogy a gomba egy antibakteriális anyagot termel, amelyet penicillinnek nevezett el.

1938-ban fogtak hozzá a kémikusok a penicillin elöállitásához és klinikailag már alkalmazható amorf porok elöállitása után 1946-ban Florey, Chain és munkatársai elöállitották a kristályos penicillint.

A következö két évtized rendkivüli sikereket hozott az antibiotikum-kutatás terén, ami a terápia mélyreható változását idézte elö az orvostudomány minden ágában.

Kezdetben éles különbséget tettek a szükebb értelemben vett kemoterápeutikumok és az antibiotikumok között, de ma már ez az elkülönités nem indokolt, hiszen nagyon sok antibiotikumot kémiai szintézissel állitanak elö. Ezért újabban a baktériumokra ható gyógyszereket összefoglaló néven antibakteriális szereknek szokás nevezni.

Az antibakteriális szerek közül értekezésemben csak a "valódi" antibiotikumokkal kivánok foglalkozni. Ezek gombák vagy baktériumok által termelt anyagok. A félszintetikus antibiotikumok azonban a kemoterapeutikumok és antibiotikumok között foglalnak helyet. E szerek egy része baktericid hatású, azaz közvetlenül elpusztitja a kórokozókat, más része bakteriosztatikus, azaz a kórokozókat legyengiti és szaporodásukat gátolja. Ez is elegendö lehet a beteg gyógyulásához, mert a legyengitett kórokozókat a szervezet védekezö apparátusa ill. az immunrendszer már el tudja pusztitani.

Eszerint mind az antibiotikumok hatása, mind a szervezet védekezö képessége nagy jelentöségü a kórokozók elleni küzdelemben.

Az antibiotikumok gyakorlati szempontból is legcélszerübb felosztása:

a./ Béta-laktám tipusúak
- a./ Penicillinek
- b./ Cefalosporinok

Sejtfalszintézis-gátló sajátsággal is rendelkeznek.

A cefalosporinok további felosztása:
- klasszikus parenterális alkalmazásra
- cefuroxim csoport
- cefoxitim "
- cefotaxim "
- cefsulodin "
- per os adandó Cefalosporinok

b./ Tetraciklinek:
- oxitetraciklinek
- demetil-klór-tetraciklinek
- rolitetraciklinek
- doxyciclinek
- minociklinek

c./ Kloramphenicol - nincs rokonságban más antibiotikumokkal, proteinszintézis-gátlók, bakteriosztatikus.

d./ Amino-glikozid antibiotikumok, baktericidek.

e./ Polimixinek /Gram/-/baktériumokra hatnak/

f./ Eritromicin /Gram/+ és haemofilus influenzae ellen hatásos. Kishatósugarú, szelektiv hatású szerek.

g./ Linkomicin - más antibiotikumokkal nincs rokonságban, kivéve a Clindamicint. Hatása fehérjeszintézis-gátláson alapszik. Terápiásan elérhetö koncentrációban bakteriosztatikus, 8-32-szeres koncentrációban baktericid.

h./ Clindamicin - Penicillin allergiákban jól alkalmazható.

i./ Fuzidsav - szteroid szerkezetü, az egyéb antibiotikumokkal nem áll rokonságban.

j./ Vancomicin - nagy molekulájú glükopeptid, sejtfalszintézis-gátláson alapul a hatása.

k./ Egyéb készitmények: Trobicid, Foszfomicin /a sejtfalra hat, mint gátló/, Bacitracin, Nisztatin, stb.

Az antibiotikumok hatásában több, különböző mechanizmus is szerepet játszik:

a./ Sejtfalszintézis-gátlás - a sejtfal védelme nélkül a kórokozó ozmótikus duzzadás áldozatául esik.

b./ A citoplazmamembrán permeabilitásának fokozása - a membrán elveszti élettani szerepét, igy az intracelluláris anyagok kidiffundálnak a sejtböl és a sejt életfeltételei megszünnek.

c./ Fehérjeszintézis-gátlás - a hibás aminosav ribonukleinsav /RNS/ molekulák felhalmozódnak, aminek hibás aminosavszekvenciájú fehérjeszintézis a következménye.

d./ Nukleinsavszintézis-gátlás.

e./ Ismeretlen mechanizmus /23/.

Azokat az antibiotikumokat, melyek szelektiven bizonyos baktériumokra hatnak, "keskeny spektrumú" antibiotikumoknak nevezik. A "széles spektrumú" antibiotikumok kiterjedtebb hatósugarúak. Ujabban a Cefoxitint az Amikacint vagy az új béta-laktamáz hatásnak ellenálló Cefotaximot "szuperszéles spektrumú" antibiotikumnak nevezhetjük.

Egyes antibiotikumok toxicitásuk miatt csak lokálisan alkalmazhatók /pl. Neomicin, Bacitracin/.

Az antibiotikumok antibakteriális hatását, aktivitását in vitro a minimális baktérium szaporodást gátló koncentráció /MIC/ meghatározásával mérhetjük.

Az adagolás nem kívánt következményei allergiát válthatnak ki az antibiotikumok kis adagjával vagy lokális kenöccsel, sebhintöporral végzett kezeléssel. Igen fontos a gondos anamnézis felvétel, gyanús esetben pedig börpróba elvégzése. Kialakulhat urticaria, Quicke oedema, söt anafilaxiás sokk is.

Baktérium-rezisztenciáról beszélünk, amikor a kórokozók terápiáshatású antibiotikum-koncentráció ellenére is szaporodnak.

A baktérium-rezisztencia lehet természetes és szerzett. A természetes rezisztencia már kezeléskor meglévö /elsödleges/ genetikailag meghatározott antibiotikum-rezisztenciát jelent. A szerzett rezisztencia a kezelés alatt alakul ki, /másodlagos/ méghozzá szelekció ill. plazmaátvitel révén.

A másodlagos rezisztencia különbözö gyorsasággal fejlödhet ki. Ismeretes a "gyors" vagy "egylépcsös", és "hosszabb idö" alatt kifejlödö, úgynevezett "több lépcsös" rezisztencia. Elöfor-

dul, hogy az egyik antibiotikumra rezisztens baktérium az ugyanabba a családba tartozó antibiotikummal szemben is rezisztenssé válik, ilyenkor "keresztrezisztenciáról" beszélünk.

A betegek kezelési tervébe /az antibiotikumok megválasztásával, a gyógyszer alkalmazás és adagolás módjával/ figyelembe kell venni az antibiotikum farmakológiai tulajdonságait. Az antibiotikum felszivódási viszonyai, a vér antibiotikum szintje, az antibiotikumok szöveti diffúziója és eloszlása a szervezetben, valamint átalakulása és kiürülése, antibiotikumonként változik. Farmakokinetikai szempontból a beteg életkora, betegsége, és belsö szerveinek müködöképessége is jelentös. Ezenkivül fontos szerepe van még a gyógyszerkészitmény alkalmazás elötti elkészitési (oldás) módjának.

A rezisztencián kivül fontos még a <u>disbiozis</u> és <u>szuperinfekció</u> fogalma. Disbiozisnak nevezzük azt a jelenséget, midön az antibiotikumok hatására a bélbaktérium-flóra egyensúlya felborul. Az addig apatogén kórokozók patogénebbé válhatnak, illetve a megváltozott viszony patogén baktériumok, gombák elszaporodását teszi lehetövé és felülfertözödés, szuperinfekció jöhet létre.

Ezenkivül ismeretesek még a direkt toxikus hatások, melyek az antibiotikumoktól függöen különbözöek lehetnek, pl. hallás- és egyensúlyzavar, agranulocitozis stb. /30/.

3.2 Az elsö antibiotikum megjelenése Magyarországon

Az antibiotikumok 3.1 alfejezetben leirt gyakorlati szempontból legcélszerübb felosztását tanulmányozva megállapithatjuk, hogy 1950-ben antibiotikum-kinálatunk a következö csoportok néhány képviselöjét foglalta magába /26, 27, 28, 29/.

A./ A béta-laktám-tipusúak közül egyes penicillintartalmú készitményekkel, valamint az aminoglikozid csoportjába sorolt készitményekkel (pl. dihydrostreptomycin, streptomycin) találkozhatunk.

A 200.000 NE Penicillin injekció 1947-ben már hazánkban is törzskönyvezett készitmény volt. Mint a felsorolásban a gyógyszerformák alapján láthatjuk, a penicillint gyakran használták fertözések lokális kezelésére, pl. kötö- és szaruhártyainfekciók szépen gyógyultak a penicillinkenöcstöl. A beteget azonban gyakran szenzibilizálja minden lokális kezelés és ezzel súlyos penicillin allergi-

át okoz. A későbbiekben ezért szünt meg a penicillin lokális alkalmazása.

Magyarországon 1950-ben törzskönyvezték az aminoglikozidok közé tartozó Streptomycin injekciót. Tehát 1948-ban történt felfedezése után már 2 évvel megtalálható a hazai gyógyászatban is. Nagy antibakteriális hatású, de az emberi szervezetre is toxikus vegyület. Az alkalmazását a toxicitáson kivül korlátozza az ellene kialakuló bakteriális rezisztencia.

A VII. táblázatban (lásd a fejezet végén) felsorolásra kerülö 19 készitményböl 18-at az Egyesült Gyógyszer és Tápszergyár /ma EGIS Gyógyszergyár/ állitotta elö, 1 készitményt pedig a Chinoin /ma Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára/ gyártotta. A készitmények között mind parenterálisan, mind lokálisan ható gyógyszerek elöfordultak, 5 gyógyszerformában:
13 injekció, 3 tabletta, 1 kenöcs, 1 szemkenöcs, 1 plomba.

3.3 Az antibiotikum-választék 1950 és 1960 között

Ez az évtized mind az alkalmazott új hatóanyagok számát, mind az új hatóanyagok megjelenési formáinak (gyógyszerformáinak) körét igen jelentös mértékben bövitette (VIII. táblázat).

Egyre gyarapodott a penicillin-készitmények száma: részben orális, részben parenterálisan alkalmazható új gyógyszerek jelentek meg. A gyógyszerformák száma is 9-re nött: a 39 készitményböl.

22 injekció, 5 tabletta vagy drazsé, 4 kenöcs, 2 szirup, 2 sebhintöpor, 1 kapszula, 1 pálcika, 1 szemkenöcs, 1 por.

A penicillin adásakor is kivánatos, hogy a vérben azt a penicillin koncentrációt tartsuk fenn, amennyi elégséges a bakteriosztatikus hatáshoz. A gyors elimináció miatt naponta akár 1.000.000 NE szükséges ahhoz, hogy a vérben állandóan hatékony koncentráció legyen jelen. Ennek biztositására állitották elö a benzil-penicillin és prokain-penicillin készitményeket: 1957-ben a Promptcillin és Retardillin készitményeket különbözö hatóértékkel.

Beléptek az antibiotikum-csoportba a kloramfenikol tartalmú készitmények.

Hazánkban a kloramfenikol tartalmú készitmények törzskönyvezésére az alábbi időpontokban került sor, a teljesség igénye nélkül:

Chlorocid kenöcs 1953.

Chlorocid sebhintöpor 1954.

Chlorocid drazsé 1954.

Chlorocid drazsé gyermekeknek 1956.

Chlorocid szirup 1957.

A parenterális készitményeinek törzskönyvezésére csak a következö évtizedben került sor. Megjegyzendö, hogy a koramfenikol erösen allergizál lokális alkalmazása esetén, különösen ezért ártalmas a Chlorocid kenöcs széleskörü, kritikátlan használata.

Ebben az idöszakban léptek be a magyarországi antibiotikus terápiába a tetraciklinek, 1958-ban és 1960-ban került sor a törzskönyvezésükre. A tetraciklinek közül az oxitetraciklin terjedt el hazánkban leginkább.

A Tetran B drazsé törzskönyvezésének éve 1958, a Tetran intravénás injekcióé 1960. Rezisztencia a tetran félékkel szemben is kialakulhat, melyet a felesleges adás elösegit.

Erre az évtizedre jellemzö a már emlitett újabb szerkezetü antibiotikumok belépése, valamint a külsöleg alkalmazott penicillin tartalmú készitmények törzskönyvi törlése.

3.4 Antibiotikumaink 1960-tól 1970-ig

Az elözö évtizedben az antibiotikum-választék bövülését figyelhettük meg. Nemcsak újabb hatóanyagokkal jelentkeztek az elöállitók, hanem új gyógyszerformákkal is. Az alkalmazás során azonban kiderült egyes készitmények toxikus volta, vagy egyéb nem kivánatos mellékhatása. Igy törzskönyvi törlésre került többek között:

- Bismocillin olajos injekció
- Oracillin drazsé /az eredeti penicillinmolekula savérzékeny, szájon át nem adható/
- Supracillin olajos injekció

A tetraciklinek a klortetraciklinnel bövültek /xantomycin/. A kloramfenikol és az aminoglikozid csoport változatlanul megtalálható ez idöszakban a palettán /IX. táblázat/.

Az orális penicillin-féleségeket gazdagitotta a Vegacillin tabletta. 1963-ban a Meticillin és 1964-ben az Oxacillin készitmények kerültek törzskönyvezésre, amelyek a félszintetikus penicillinek csoportjába tartoznak. A meticillin hat a rezisz-

tens stafilokokkuszokra is. Toxikózisban is alkalmazható, injekció formájában van forgalomban, csak kórházakban használható.

Az Oxacillin injekció és kapszula a rezisztens stafilokokkuszokra ötször erösebben hat, mint a Meticillin.

Terápiánkat gazdagitotta a poliének csoportjába sorolható Nistatin, mint gombaellenes szer. A Nistatin drazsé /makrolid szerkezetü/, szájon át adva a szájüreg és oesofagus kandidiázisát gyógyitja a nyálkahártyára kifejtett helyi hatásával. A bélrendszerböl nem szivódik fel, ezért gomba szepszisben hatástalan.

Ebben az idöszakban összesen 37 antibiotikum-készitményt találunk, 8 gyógyszerformában: 16 injekció, 7 tabletta és drazsé, 4 kapszula, 4 kenöcs, 2 sebhintöpor, 2 szirup, 1 szemkenöcs, 1 por.

3.5 A jelenlegi antibiotikum-választék

A jelenlegi antibiotikum-választék objektiv értékelhetösége érdekében nagyon röviden áttekintjük az 1970-töl 1980-ig eltelt idöszakot. Sem az antibiotikumok összes számát tekintve, sem a gyógyszerformák viszonylatában nem történt lényeges változás.

A terápiának fontos tagja, az emlitett évtizedben forgalomba került Semicillin kapszula /ampicillin/ a félszintetikus penicillinek csoportjába tartozik. Szélesebb spektrumú a hagyományos penicillin készitmémyeknél.

A Pyassan kapszula /Cefalexin/ elsö generációs cefalosporin.

Az antibiotikum-csoportban 38 készitmény található, az elözö fejezetekben felsorolt gyógyszerformákban.

Az utóbbi 5-6 év alatt (1980-1986) viszont forradalmi változás következett be Magyarországon az antibiotikum-csoportban alkalmazott készitmények tekintetében. A hazai gyártású készitmények változása nem jelentös, 39 a készitmények száma, 8 féle gyógyszerformában (X. táblázat, lásd a feje-

zet végén). Az 55, nyilvántartásunkban megtalálható külföldi készitmény azonban hozzásegitette terápiás gyakorlatunkat a korszerüség megközelitéséhez.

Helyet kaptak az Eritromicinek. Makrolid szerkezetüek, bakteriosztatikus hatásúak, a baktérium fehérjeszintézis gátlásán keresztül hatnak. Szájon át adva jól felszivódnak.

A Lincomycin és Clindamycin is bakteriosztatikus hatású, a Clindamycin Penicillin allergiánál is használható.

A Cefalosporinok is egyre nagyobb tért követelnek maguknak. Az évek folyamán forgalomba került Cefalosporinokat generációk szerint csoportositották.

Az elsö generáció a 60-as (Cefalotin, Cefaloridin, Cefazolin, Cefalexin), a második (Cefamandol, Cefuroxim, Cefoxitim) a 70-es évek elején került használatba, mig a legújabb, a harmadik generáció (Cefoxatim, Cefoperazon, Cefsulodin, Ceftizoxim, Ceftriaxon, Moxolaktam, Ceftazidin) tagjai az utóbbi 5 év termékei. A Cefalosporinok atoxikus vegyületek, nagy adagokban is adhatók, mellékhatásaik gyengék. A penicillin-allergiások többségének is adhatók - bár ilyenkor a cefalosporin börpróbákat célszerü elvégezni.

A jelenleg nyilvántartásba vett külföldi gyártású antibiotikumokat (55 készitmény, 9 gyógyszerforma, ebböl 36 injekció, 5 tabletta vagy drazsé, 5 granula, 3 kapszula, 2 kenöcs, 1-1 szemkenöcs, szirup, spray és csepp) a XI. táblázat tartalmazza.

A baktériumok elleni küzdelemben tehát ma már rendelkezünk a legkorszerübb gyógyszerekkel is, bár az importált mennyiség bizonyára nem elégiti ki a teljes szükségletet. (Osszehasonlitásként a XII. táblázatban az osztrák és a nyugatnémet adatokat közöljük.)

Megjegyezném még, hogy különösen nagy - és egyre nö - az import-antibiotikumok szerepe. A magyar gyárak által elöállitott készitményeken kivül 1960-ban csak 2 importált külföldi készitmény behozatalára került sor. Az 1970-es években jóval többre, 53 készitményre. Ebben az idöszakban azonban nem a mai értelemben vett regisztrálásról volt szó, hiszen olykor csak egy-egy kontingenst, menynyiséget hoztak forgalomba. Az 1970-es években jelzett 53 készitmény közül az 1985-ös import listán mindössze 13 készitmény található.

Az antibiotikumok kombinált alkalmazásával ma már az infekciók legtöbbje elháritható. Alkalmazásuk során azonban figyelembe kell venni, hogy antimikróbás terápia akkor indokolt, ha ismert a kórokozó, vagy ha nem ismert, de a beteg állapota igényli az antibiotikum adást. Profilaxis célja lehet a veszélyeztetett beteget fenyegetö fertözés elháritása.

A kezelés eredménytelenségét okozhatja azonban, ha

- a kórokozót nem, vagy félreismerik,
- az antibiotikumot helytelenül alkalmazzák,
- a beteg ill. a betegség megitélése helytelen.

Hazánkban az antibiotikum-fogyasztás rendkivül nagy, évente annyi, hogy mind a 10 millió állampolgárt 8-10 napig lehetne kezelni vele. E nagy mennyiségü gyógyszer adása nyilvánvalóan felesleges.

A józan kritikával adott antibiotikummal kevesebb lesz a rezisztens törzs, kevesebb mellékhatás alakul ki, kevesebb költség árán sikeresebb lesz a gyógyitás /30/.

VII.táblázat

Az antibakteriális gyógyszerek választéka 1950-ben /9, 10/

Antigon kenöcs
Dihydrostreptomycin inj. 0,5 g, 1,0 g, 5,0 g
Fungin tabletta
Isonicid tabletta
Penicillin injekció 100.000 NE
Penicillin injekció 200.000 NE
Penicillin injekció 200.000 NE /Chinoin/
Penicillin injekció 1.000.000 NE
Penicillin kenöcs 3.000 E/g
Penicillin plomba
Penicillin retard I, II, III, olajos injekció
Penicillin szemkenöcs 1.000 E/g
Penicillin tabletta 50.000 NE
Promptcillin injekció 300.000 NE
Streptomycin injekció 0,5 g, 1,0 g

VIII.táblázat

Az antibiotikum választék bövülése
1950 és 1960 között /10/

Beacillin injekció 600.000 NE
Beacillin injekció 1.200.000 NE
Beacillin szirup
Beacillin tabletta
Bismocillin olajos injekció
Chlorocid drazsé
Chlorocid drazsé gyermekeknek
Chlorocid H kenöcs
Chlorocid kapszula
Chlorocid kenöcs
Chlorocid pálcika
Chlorocid sebhintöpor
Chlorocid szirup
Dihydrostreptomycin injekció 1,0 g
Dihydrostreptomycin panthotenát
Oracillin drazsé
Penicillin injekció 100.000 NE
Penicillin injekció 200.000 NE
Penicillin injekció 1.000.000 NE
Penicillin retard olajos injekció 200.000 NE
Promptcillin injekció
Promptcillin forte injekció
Retardillin injekció 300.000 NE
Retardillin injekció 400.000 NE
Retardillin injekció 600.000 NE
Retardillin injekció 1.000.000 NE
Retardillin injekció 1.500.000 NE

%

VIII.táblázat (folytatás)

Streptomycin injekció 1,0 g
Streptophen injekció
Supracillin olajos injekció 300.000 NE
Tetran intramuszkuláris injekció
Tetran intravénás injekció
Tetran intravénás injekció gyermekeknek
Tetran B drazsé
Tetrinfan por
Tetran-Hydrocortison kenöcs
Tetran kenöcs
Tetran sebhintöpor
Tetran szemkenöcs

IX.táblázat

Az antibiotikum választék
1960 és 1970 között /11/

Beacillin injekció 600.000 NE
Beacillin injekció 1.200.000 NE
Beacillin szirup
Beacillin tabletta
Chlorocid drazsé
Chlorocid drazsé gyermekeknek
Chlorocid kapszula
Chlorocid B kapszula 125 mg
Chlorocid B kapszula 250 mg
Chlorocid S injekció
Chlorocid szuszpenziós injekció
Chlorocid kenöcs
Chlorocid H kenöcs
Chlorocid sebhintöpor
Chlorocid szirup
Meticillin injekció
Nystatin drazsé
Oxacillin injekció
Oxacillin kapszula
Penicillin injekció 100.000 NE
Penicillin injekció 200.000 NE
Penicillin injekció 1.000.000 NE
Promptcillin injekció
Promptcillin forte injekció
Retardillin injekció 400.000 NE
Retardillin injekció 600.000 NE
Retardillin injekció 1.000.000 NE

%

IX.táblázat (folytatás)

Streptomycin injekció
Tetran intravénás injekció
Tetran intravénás injekció gyermekeknek
Tetran B drazsé
Tetrinfan por
Tetran-Hydrocortison kenöcs
Tetran kenöcs
Tetran sebhintöpor
Tetran szemkenöcs
Vegacillin tabletta
Xantomycin drazsé

X.táblázat

A jelenlegi (1986. június 30.) hazai elöállitású antibiotikum készitmények /11, 24/

Beacillin injekció 1.200.000 NE
Beacillin tabletta
Brulamycin injekció 40 mg
Chlorocid drazsé
Chlorocid drazsé gyermekeknek
Chlorocid B kapszula 125 mg
Chlorocid B kapszula 250 mg
Chlorocid szuszpenziós injekció
Chlorocid kenöcs
Chlorocid Hydrocortison kenöcs
Chlorocid sebhintöpor
Chlorocid szirup
Doxycyclin „Chinoin" kapszula
Gentamicin injekció
Maripen tabletta
Meticillin injekció
Neomycin drazsé
Nystatin drazsé
Oxacillin injekció
Oxacillin kapszula
Oxybion por
Penicillin injekció 1.200.000 NE
Promptcillin szuszpenziós injekció
Promptcillin forte szuszpenziós injekció
Pyassan kapszula
Retardillin szuszpenziós injekció 400.000 NE
Retardillin szuszpenziós injekció 1.000.000 NE

X.táblázat (folytatás)

Semicillin kapszula
Streptomycin injekció 1 g
Tetran intravénás injekció
Tetran intravénás injekció gyermekeknek
Tetran B drazsé
Tetrinfan por
Tetran-Hydrocortison kenöcs
Tetran kenöcs
Tetran sebhintöpor
Tetran szemkenöcs
Vegacillin tabletta

XI.táblázat

A nyilvántartásban jelenleg szereplö
külföldi antibiotikumok

Ampicillin granula
Ampicillin injekció
Baypen injekció 1,0 g, 2,0 g, 5,0 g
Carbenicillin injekció
Cefobid injekció 1,0 g, 2,0 g
Ceporin injekció
Cefalexin granula
Dalacin C injekció
Eradacin kapszula
Erythran granula
Erythromycin tabletta 100.000 E
Erythromycin tabletta 250.000 E
Erythromycin lactobionat injekció
Geopen tabletta
Kanamycin sulfat injekció
Licacin injekció
Lincomycin injekció
Mandokef injekció
Mefoxitin injekció 1,0 g, 2,0 g
Mycerin injekció
Netromycin injekció
Oleandomycin injekció
Oletetrin drazsé
Oletetrin injekció
Penbritin injekció
Penstabil granula
Polymixin B injekció
Polymixin M sulfat injekció

%

XI.táblázat (folytatás)

Rocephin injekció 1,0 g, 2,0 g
Securopen 0,5 g, 2,0 g, 5,0 g, injekció
Tetraolean granula
Tetraolean kapszula
Tertacyclin kapszula
Trobicin injekció
Tubocin injekció
Vancocyn injekció
Vibramycin csepp
Vibramycin injekció
Vibramycin porampulla
Vibramycin szirup
Zinacef injekció 250 mg, 750 mg, 1,5 g
Zovirax injekció
Zovirax szemkenöcs

Külsöleges antibiotikum kombinációk

Dexapolcort N kenöcs
Flucinar N kenöcs
Oxycort spray

XII. táblázat

A nyugatnémet és az osztrák antibiotikum választék összehasonlitása

Nyugatnémet adatok

A Rote Liste 1985-ös kiadásában a következö 9 antibiotikum csoport található (278 gyógyszer, beleértve a parallel készitményeket és a kombinációkat is):

Aminoglikozidok
Cefalosporinok
Chloramfenicol
Lincomycin és makrolidok
Penicillinek
Ampicillin
Peptid
Tetracyclinek
Más antibiotikumok /Fosfomycin, Fuzidinsav/

A gyógyszerformák száma 21:

golyó (kugeln)	granula	hintöpor
infúzió	inhaláció	injekció
kapszula	kenöcs lánc (ketten)	
oldat	pálcika	plomba
por	por sziruphoz	siccum
spray, aerosol	spritz szirup	
szuszpenzió	tabletta	zselé

XII. táblázat (folytatás)

Osztrák adatok

Az Austria Codex 1984-1985 adatait tanulmányozva a következök állapithatók meg: az osztrák palettán ebben a csoportban rendkivül sok a parallel készitmény. Az általuk alkalmazott csoportositás (28 csoport):

Aminoglikozidok	Griseofulvin
Amfomicin	Lincomycin
Bacitracin	Neomicin
Kapreomicin	Oleandomicin
Cefalosporin	Paramomicin
Cefamicin	Penicillin
Kloramfenicol	Polimixin
Klindamicin	Rifampicin
Cicloserin	Spectinomicin
Eritromicin	Spiramicin
Flektensav	Streptomicin
Fosmomicin	Tetraciklin
Framicelin	Tirotricin
Fuzidinsav	Vancomicin

Az egyes csoportokat megismerve kiderül, hogy az osztrák antibiotikumok száma igen nagy: 528 /33/.

XII. táblázat (folytatás)

Gyógyszerformák száma 25:

balzsam	csepp	fülcsepp
gél, zselé	golyó (kugeln)	granula
hintőpor	hüvelykúp	infúzió
inhaláló oldat	injekció	kapszula
kenöcs	kúp	lánc (ketten)
mixtúra	oldat	orrkenöcs
por	spray	szemcepp
szemkenöcs	szirup	szuszpenzió
tabletta, drazsé		

XVII. táblázat

A hazai antibiotikum-választék fejlödésének összefoglalása

Tipus	Gyógyszerkincsünk			
	1950*	1950-1960*	1960-1970*	1986**
bétalaktám, penicillin	+	+	+	+
bétalaktám, cefalosporin				+
tetraciklin		+	+	+
klóramfenikol		+	+	+
amino-glikozid	+	+	+	+
polimixin				+
eritromicin				+
linkomicin				+
lindamicin				+
vancomicin				+
egyéb			+	+
Készitmények száma	18	39	37	94
Gyógyszerformák száma	5	9	8	11
Belsöleges alkalmazás,%	84.2	76.9	78.4	87.2
ebböl orális, rel %	18.8	26.7	44.9	39.0
ebböl parent.,rel %	81.2	73.3	55.1	61.0
Külsöleges alkalmazás, %	15.8	23.1	21.6	12.8
Injekció, %	68.4	56.4	43.2	53.2
Tabletta, %	15.8	12.8	18.9	13.8
Kapszula, %	0	2.6	10.8	10.6
Kenöcs, %	5.3	12.8	13.5	8.5

*hazai elöállitású

**hazai + import

4. Az antihipertenzivumok jelenlegi választékának kialakulása és értékelése

4.1 A hipertónia és gyógyszeres terápiája

A magasvérnyomás-betegségben (hipertónia) szenvedök száma a civilizáció terjedésével egyre nö, és jelenleg az úgynevezett "civilizációs betegségek" között az elsö helyet foglalja el.

Megkülönböztetünk primer és szekunder hipertóniát. A betegség 80 %-át a primer (esszenciális) hipertónia teszi ki, 14 %-át alkotja a vese megbetegedése kapcsán kialakuló hipertónia, 3 %-át hormonális okból bekövetkezö, végül ugyancsak az esetek 3 %-át teszik ki az egyéb okból, föleg a koponyaüri nyomás fokozódását, továbbá az ólom-, nikotin-, anyarozs- és a szén-monoxid-mérgezést követö hipertóniák.

A betegség lefolyása szerint megkülönböztetünk benignus hipertóniát, amelyben a diasztolés nyomás 120 Hgmm alatt van, a szemfenék lelet negativ és az élettartam kezelés nélkül 10-20 évre terjed.

Malignus hipertóniára a 140 Hgmm feletti diasztolés nyomás, emellett a retinaödéma, papillaödema, szemfenéki vérzés a jellemzö. Az élettartam kezelés nélkül legfeljebb 2-3 év.

A hipertóniások halálának oka az esetek 65-67%-ában koronáriaelégtelenség, szivinfarktus és kardiális dekompenzáció. Ha magasabb kort él meg, úgy celebrális folyamatok /25/, agylágyulás-agyvérzés áll elötérben, föként a gyógyszerterápia bevezetése óta, mert az arterioszklerózis kifejlödéséhez több idö áll rendelkezésre. A malignus alakban elsösorban a veseelégtelenség következtében kifejlödö urémia a halál oka.

A hipertónia-betegség terápiája két részre osztható:

a./ általános és

b./ a vérnyomás csökkentésére irányuló terápiára.

a./ Életmód-változtatással. A pszichés feszültség távoltartása, a dohányzás, alkohol, feketekávé fogyasztásának mérséklése vagy tiltása jelenthet javulást a beteg állapotában, de sajnos ezeket az intelmeket kevés beteg fogadja el. A vegetativ reakciókat trankvillánsok és hipnoszedativumok adásával lehet csökkenteni.

b./ A vérnyomás csökkentése minden esetben csak fokozatosan történhet, mert a hirtelen csökkentésnek agylágyulás, vagy súlyos angina lehet a következménye.

Mivel valamennyi antihipertenziv szer komoly mellékhatásokkal is rendelkezik, lehetöleg nem egyetlen gyógyszert alkalmaznak nagy dózisban, hanem kombinációs terápiát, ahol a különbözö értékes vérnyomáscsökkentök fö hatásai összeadódnak, a mellékhatások pedig csökkennek.

A helyes gyógyszeres terápia tehát: pszichovegetativ szétkapcsoló trankvilláns, ezen kivül adrenerg neuronblokkoló alkalmazása + diuretikum + értágitó + bétareceptor-blokkoló. A hipertóniás betegek 30-40 %-ánál szigorú konyhasó-megvonásos diétát irnak elö. Ajánlható a kalóriaszegény étrend, a vérnek a normálisnál magasabb lipid- és koleszterin-tartalma azonban gyorsithatja annak súlyosbodását. A kalóriaszegény étrenden kivül igen fontos a kellö, fokozatos fizikai aktivitás is.

A vérnyomáscsökkentö szerek egy része, föleg az értágitók, már a felszabadulás elött is léteztek, terápiás megitélésük azonban az azóta eltelt idöszakban jelentösen változott, mig régebben egy-

egy gyógyszert alkalmaztak, most - az elöbb mondottak értelmében - a kombinációk alkalmazására esik föhangsúly.

A bétablokkolók alkalmazásának veszélye az, hogy huzamosabb kezelés után az adagolás hirtelen abbahagyása szivinfarktus veszélyét idézi elö. Ezért a bétablokkolók adagolását ajánlatos fokozatosan abbahagyni.

Az erek kitágulását, ezzel a vérnyomás süllyedését a vazomotor központra, a vegetativ ganglionokra, valamint a szimpatikus végkészülékekre bénitólag ható gyógyszerek is okozhatják.

Az arterioszklerózis az artériák lassan kifejlödö, az öregedéssel nem oki összefüggésben álló megbetegedése. Az intima sejtközötti állománya fellazul, a sejtek elzsirosodnak és közöttük a koleszterin, majd mész rakódik le az intima hialinosan megvastagodik. A hipertónia kezdeti, labilis szaka elinditja az arterioszklerózist: az endotel, az elasztikus szövet és a medis megvastagszik, az artériák lumene fokozatosan szükül, a perifériás ellenállás nö, igy fixálttá válik a hipertónia, amely különbözö súlyos elváltozásokhoz vezet /25/.

A szorosabb értelemben vett értágitóknak azokat nevezzük, amelyek az erek simaizomzatát ernyesztik el. Ezeket használják a hirtelen nagy fájdalommal járó érgörcsök, érkrizisek, valamint az ereket szükitö érelmeszesedéses folyamatok kezelésében is, amelyek következtében a megbetegedett érterület vérellátása súlyosan károsodik. Ezek a gyógyszerek föleg nitro- és nitrit-vegyületek. A vazomotor-központra föleg a szinus karotikus kemoreceptorai által kiváltott reflex útján hatnak.

Pl.: Nitromint tabl., Nitromint retard 2,6 mg tabl., Nitropenton, Rigedal, Nikotinsav (ez nemcsak fontos vitamin, de erös értágitó is), Paniverin, Xavin, Reszerpin, amely utóbbi jól csökkenti a magas vérnyomást, ha az centrális izgalmon alapszik /27/.

4.2 Az antihipertenziv szerek megjelenése

A magyar gyógyszerek között már 1933-ban találunk nem a mai értelemben vett antihipertenziv szereket, hanem az értágitók csoportjába tartozó gyógyszereket. Értágitónak szorosabb értelemben az erek simaizomzatát elernyesztö szereket tekintjük.

A felszabadulás elött a vérnyomás csökkentésre használt gyógyszereket négy csoportra osztották.

a./ Salétromsav- és salétromossav-észterek,

b./ Teofillin-, teobromin-csoport,

c./ Bróm-jód, rodánsók és kombinációk (az ú.n. "megnyugtatók"),

d./ Szervkivonatok csoportja.

a./ Elektiv értágitó hatásúak az elsö csoportba tartozó készitmények. Ide tartozott a 0,5 mg-os Nitromint tabletta, mely elsösorban angina pectorisban életmentö hatású lehet /1933-ban törzskönyvezték/, továbbá az 1934-ben regisztrált Natrium nitrosum injekciók /7 féle hatóanyagtartalommal/. 1938-ban forgalomba került az Acidum nicotinicum injekció és tabletta.

b./ A második csoportba tartoznak az igen nagy mennyiségben alkalmazott Diafillin-készitmények. Ez a gyógyszertipus teofillintartalma révén értágitó, de szivmüködést javitó és hugyhajtó hatása is van. A szivmüködés javitásával segithet angina pectorisos és tüdöödémás rohamban, értágitó hatása révén az agyi erek görcsét is oldva elháritja a fenyegetö apoplexiát. A csoport tagjait már 1935-ban alkalmazták a gyógyászatban hazánkban.

c./ A harmadik csoportba az arterioszklerózis "gyógyszerei" sorolhatók. Úgy tapasztalták, hogy jódadagolással a koleszterin okozta érelmeszesedés lassitható. 1937-ben jelent meg Magyarországon az Intrajód. Ugy tapasztalták, hogy ha kombinálják a hatóanyagokat, jobban hatnak.

d./ A fentiekben leirt három csoporton kivül alkalmazásra került az, ú.n. Szervkivonatok csoportja is. Abból a tényböl indultak ki, hogy a szervezet többféle értágitó anyagot termel és ha ez a szervezeten belül nem termelödik megfelelö mennyiségben, szervkivonatot tartalmazó gyógyszer adásával kivülröl kell pótolni, pl. Atriphos /1942/, Corhormon /1935/.

A jelenlegi gyógyszerkinálat bemutatása érdekében mutatom be az 1950-es évben meglévö készitményeket /28/ a XIII. táblázatban. Osszesen 41 készitményt találunk, 5 gyógyszerformában (17 injekció, 16 tabletta vagy drazsé, 4 oldat, 3 kúp, 1 "párna").

4.3 Az antihipertenziv szerek választéka 1950-töl 1960-ig

A csoport terápiás felfogásában 1950-töl jelentös változás következett be.

Törzskönyvi törlésre került több korszerütlenné vált készitmény és a terápiás föcsoport most már több alcsoportot kapott a gyógyszerkutatás, az orvosi-gyógyszerészeti tudományok akkori állásának megfelelöen.

Az elözö fejezetekben felsorolt négy csoport megmaradt és a következökkel bövült:

e./ Szimpatikus bénitók

Az adrenalin serkentö hatását gátolják, a gátló hatásokat nem, vagy csak enyhén befolyásolják. Pl. Redergam készitmények.

f./ Ganglionbénitók

Szimpatikus ganglionbénitással vérnyomássüllyedést lehet elöidézni, felhasználható ez pl. nagyobb mütéteknél.

g./ Perifériás értágitók csoportja

h./ Rezerpincsoport /a centrális alapon nyugvó hypertóniát csökkenti/.

A csoportban 50 készitmény található (XIV. táblázat), 6 gyógyszerformában (19 injekció, 25 tabletta és drazsé, 2-2 kúp és csepp, 1-1 oldat és "párna").

4.4 Antihipertenzivumaink 1960-tól 1970-ig

Erre a 10 éves idöszakra jellemzö a csoport szerkezetének átalakulása. A változás az egyes alcsoportokon belül nemcsak mennyiségi, hanem a terápiás értéket nagyban növelö minöségi változás is.
Az alcsoportok egymásutánisága és szerkezete is átalakult /10, 11/.

a./ Szimpatikus bénitók

b./ Ganglion bénitók
Synapleg megjelenése

c./ Salétromsav- és salétromossav észterek

d./ Nikotinsav csoport

e./ Theobromin, theophyllin csoport

f./ Szervkivonatok

g./ Perifériás értágitók (itt új a Mydeton, amely a vérnyomást kissé csökkenti, igen jelentös a perifériás értágitó hatása/

h./ A hipertónia és arterioszklerózis gyógyszerei

kombinációkban

i./ Reszerpin-csoport

Az antihipertenzivum-csoportban ebben az idöszakban 51 készitményt találunk (XV. táblázat), 6 gyógyszerformában (16 injekció, 31 tabletta és drazsé, 1-1 kúp, csepp, oldat, párna).

4.5 A jelenlegi antihipertenzivum választék (1970-1985)

Az antibiotikumválaszték alakulásához hasonlóan az 1970-töl 1980-ig eltelt idöszakban jelentékeny változás nem történt. Az évtized vége felé azonban megindult az antihipertenziv szerek átértékelödése. Az 1985. évi választék ezek után a következöképpen alakul, (elöre bocsátva azt a tényt, hogy ez esetben nemcsak a hazai törzskönyvezett késztményekkel foglalkoztam, hanem a racionális, korszerü terápia megvalósitásához nélkülözhetetlen, néhány a nyilvántartásunkban található külföldi, ú.n. "K" számos készitményekkel is).

Új fajta csoportositás szerint tekintjük át a csoportot.

a./ Koszorúértágitók

Itt a hazai gyógyszereken kivül 3 importált készitmény is található, pl. Corinfar.

b./ Antihipertenziv szerek

Ebben a csopotban 5 külföldi szer is található. Belépett hazaiként a Trasicor 80 tabletta, a két Visken, Viskaldix, Betaloc és Minipress 1 mg, 2 mg.

c./ Antiarterioszkleritika

A csoport igen értékes tagja a két Cavinton készitmény, amelyek hatóanyaga eredeti magyar molekula és föleg az agyi keringés megjavitásában van igen nagy szerepe. Több külföldi ország jelenleg foglalkozik a bevezetésével.

d./ Vazokonstriktorika periferika

e./ Vazodilatorika periferika

Fontos helyet foglal el ebben a csoportban, a másik originalitás a Bencyclan - Halidor készitmény. Direkt módon a simaizom bénitásával oldja az érgörcsöt.

f./ Diuretika

Ez a csoport a hagyományos vizhajtókon kivül magába foglalja a kálium-kimélö Brinaldix és Hygroton tabletták különbözö hatóanyagtartalmú készitményeit is.

Az antihipertenziv szerek terápiás csoportjában levö gyógyszereink száma 1985-re 80-ra bövült, ebböl 71 hazai elöállitású, 9 import. A szokásos 6 gyógyszerforma megoszlása: 19 injekció, 47 tabletta és drazsé, 2 végbélkúp, 1-1 csepp, kapszula és "párna".

4.6 A magyar antihipertenzivum-választék összehasonlitása az osztrák és nyugatnémet adatokkal

Elöre kell bocsátani, hogy mindkét nyugati országban ebben a terápiás csoportban is párhuzamos készitmények törzskönyvezése folyik. Tehát egyidejüleg több elöállitó is gyárthat parallel készitményeket.

Az Austria Codex 1984-1985 kiadása alapján a következö csoportok találhatók hipertenziv terápiájukban.

a./ Aldometil készitmények

b./ Diuretika

c./ Ganglionbénitók (mely csoportba sorolják a Hidergint, a Redergamot, ide tartozik a Lopirin-Captopril tartalmú készitmény, mely a hazai gyakorlatba Tensiomin tabletta néven válik ismertté 3 erösségben, 25 mg, 50 mg, 100 mg)

d./ Reszerpin csoport és kombinációi

e./ Koronária terápia

f./ Theobromin, theophyllin csoport

g./ Vazodilatancia

Ebben a hét alcsoportban 76 készitmény található, egy-egy hatóanyag több hatáserösségben is. Mindezek négy gyógyszerformában fordulnak elö: 16 injekció, 55 tabletta, 4 csepp, 1 kapszula.
Osszevetve a hazai kinálattal, összgyógyszer- és gyógyszerformák közötti megoszlás tekintetében nincs szignifikáns különbség, de az osztrák paletta összetétele korszerübb a hazainál.

Az NSZK antihipertenziv-csoportjába röviden jellemzö a korszerüség, a rauvolfia /reszerpin/ alkaloidon kivül az egyéb alkaloidok, föleg a viscum album alkalmazása, valamint több drogkeverék is. Sok készitmény reszerpin-kombinációkat tartalmaz. Felsorakoznak a metildopa mellett a Clonidin /Nepresol/, Labetalol /Trandate/, Metoprolol /Betaloc/, Prazozin /Minipress/ tartalmú készitményeik is, melyek nagymértékben lehetövé teszik a beteg érdekében kivánatosnak tartott kombinált terápiát.

Magyarországon nagy lépéseket tettünk és kell még tennünk ennek a terápiás csoportnak a korszerüsitése érdekében. Ennek a fontos tevékenységnek a megindulását mutatja, a Betaloc, Metoprolol,

Prazozin, Minipress, Captopril /Tensiomin/ Estulic /Guanfacin/ bevezetése. Egyelöre az elöretörésük a terápiás gyakorlatban nem zavartalan és nem akadálymentes, mutatják ezt viszonylag kicsi gyógyszerkereskedelmi forgalmi adataik.

Visszatérve az NSZK-csoport elemzéséhez, a csoportban 137 készitmény található és ezek technológiai szempontból 7 gyógyszerformában jelennek meg. Megállapitható, hogy a perorális készitmények arányában nagy az eltolódás és figyelemfelkeltö a viszonylag nagyobb kapszula gyógyszerforma arány /32, 33/. 11 injekció, 100 tabletta, 11 kapszula, 8 csepp, 4 drogkeverék, 2 szirup(saft) és 1 mixtúra található a nyugatnémet antihipertenzivum-palettán.

XIII. táblázat

Magyarországon törzskönyvezett antihypertenziv szerek 1950-ben /7-9/

a./ Salétromsav- és salétromossav-észterek

Amylnitrit párna
Natrium nitrosum injekció (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 %)
Nitromint tabletta 0,5 mg
Nitromint tabletta 1,0 mg

b./ Teobromin-teofillin csoport

Calciumtheosan drazsé
Deriphyllin injekció
Deriphyllin solutió
Deriphyllin suppositorium
Diaphyllin injekció i.v. és gluteosum
Diaphyllin suppositorium
Diaphyllin tabletta
Glucophyllin injekció
Papaverintheosan drazsé
Rutophyllin tabletta
Theobromini natr. salic. alkalisolvens 0,5 g

c./ Bróm-, jód-, rodánsók és kombinációik

Agatheosan drazsé
Bromcalciumtheosan drazsé
Cholparin tabletta
Etopurin tabletta
Jodcalciumtheosan drazsé
Jodpapaverintheosan drazsé

XIII. táblázat (folytatás)

Jodtheosan drazsé
Niton drazsé
T.E.A.B. injekció
T.E.A.B. suppositorium
Theobrominum jodatum drazsé
Theobrominum jodatum c. papaverino drazsé

d./ Szervkivonatok
Atriphos injekció
Corhormon injekció
Myangin injekció
Myangin liquidum
Myofort injekció
Myofort solutio
Padutin injekció

XIV. táblázat

Antihypertenziv szereink 1950-től 1960-ig /9/

a./ Salétromsav- és salétromossav-észterek
Amylnitrit párna
Natrium nitrosum injekció (4, 6, 8, 10 %)
Nitromint tabletta 0,5 mg
Nitromint tabletta 1,0 mg

b./ Teobromin-teofillin készitmények
Acidum nicotinicum injekció 0,5 %
Acidum nicotinicum tabletta 0,05 g
Diaphyllin injekció gluteosum és venosum
Diaphyllin suppositorium
Diaphyllin tabletta
Paniverin injekció
Paniverin tabletta
Rutophyllin drazsé
Tensopan S.N. tabletta
Tensopan tabletta
Theobr. natr. salic. alkalisolvens drazsé
Theobr. natr. salic. tabletta 0,5g

c./ Megnyugtatók, bróm-, jód-, rodánsók és kombinációk
Agatheosan drazsé
Aljodan tabletta
Cholparin tabletta
Etopurin tabletta
Intrajod injekció
Jodpapaverintheosan drazsé
Jodtheosan drazsé
Neojodin injekció
Niton drazsé

XIV. táblázat (folytatás)

d./ Szervkivonatok
Atriphos injekció
Corhormon injekció

e./ Szimpatikus bénitók
Redergam cseppek
Redergam injekció
Redergam tabletta sublinguális használatra
Secadol drazsé

f./ Ganglion_bénitók
Hexameton drazsé
Hexameton injekció
T.E.A.B. injekció
T.E.A.B. suppositorium

g./ Perifériás_értágitók
Priscol injekció
Tolazolin injekció, oldat és tabletta

h./ Reserpin_csoport
Rausedyl injekció 0,1%
Rausedyl injekció 0,25%
Rausedyl tabletta 0,1 mg
Rausedyl tabletta 0,25 mg
Vasobroman tabletta

XV. táblázat

Antihypertenziv gyógyszerek 1960-töl 1970-ig /10,11/

a./ Szimpatikus bénitók
Bivelin injekció
Corontin drazsé
Kefalgin drazsé
Redergam cseppek
Redergam injekció
Redergam tabletta szublinguális használatra
Secadol drazsé

b./ Ganglion bénitók
Synapleg tabletta

c./ Salétromsav- és salétromossav-észterek
Amylnitrit párna
Natrium nitrosum injekció 4 %
Natrium nitrosum injekció 10 %
Nitromint tabletta 0,5 mg
Nitromint tabletta 1,0 mg
Nitropenton tabletta
Rigedal tabletta

d./ Nikotinsav-származékok
Acidum nicotinicum injekció 0,5 %
Acidum nicotinicum tabletta 0,05 g
Paniverin injekció
Paniverin tabletta

XV. táblázat (folytatás)

e./ Teobromin-teofillin készitmények
Diaphyllin gluteosum injekció 24 %
Diaphyllin venosum injekció 4,8 %
Diaphyllin végbélkúp
Etopurin tabletta
Rutophyllin tabletta

f./ Szervkivonatok
Atriphos injekció
Corhormon injekció

g./ Perifériás értágitók
Bupatol injekció
Bupatol tabletta
Mydeton drazsé
Mydeton injekció
Tolazolin injekció
Tolazolin oldat
Tolazolin tabletta

h./ A hipertónia és arteriszklerózis gyógyszerei kombinációkban
Agatheosan drazsé
Aljodan tabletta
Erpozid forte tabletta
Erpozid tabletta
Intrajod injekció
Jodpapaverintheosan drazsé
Jodtheosan drazsé
Provezid tabletta

XV. táblázat (folytatás)

i./ Reserpin csoport

Rausedyl injekció 1 mg
Rausedyl injekció 2,5 mg
Rausedyl tabletta 0,10 mg
Rausedyl tabletta 0,25 mg
Tensatrin tabletta
Vasobroman tabletta

XVI. táblázat

A hazai antihipertenziv szerek jelenlegi választéka /11,24/

a./ Koszorúértágitók

Amylnitrit párna
Atriphos injekció
Cloracyzin drazsé /K/
Clinium tabletta
Corhormon injekció
Corinfar drazsé /K/
Corontin drazsé
Corontin forte drazsé
Corontin végbélkúp
Nitromint tabletta 0,5 mg
Nitromint retard tabletta 2,6 mg
Nitropenton tabletta
Rigedal tabletta
Sorbonit tabletta /K/
Rutophyllin tabletta
Sensit tabletta

b./ Antihipertenziv szerek

Arfonad injekció /K/
Depressan tabletta /K/
Diaphyllin gluteosum injekció 24 %
Diaphyllin venosum injekció 4,8 %
Diaphyllin tabletta
Diaphyllin végbélkúp
~~Dopegyt tabletta~~

XVI. táblázat (folytatás)

Erpozid forte tabletta
Erpozid tabletta
Hyperstat injekció /K/
Nepresol injekció /K/
Rausedyl injekció 2,5 mg
Rausedyl tabletta 0,10 mg
Rausedyl tabletta 0,25 mg
Redergam cseppek
Redergam injekció
Redergam tabletta
Regitin injekció /K/
Sanegyt injekció
Sanegyt tabletta 10 mg
Sanegyt tabletta 25 mg
Sanotensin tabletta 10 mg
Sanotensin tabletta 25 mg
Tendor tabletta
Trasicor 80 mg tabletta
Vasobroman tabletta
Visken injekció
Visken tabletta
Viskaldix tabletta

c./ Arterioszklerotika
Agatheosan tabletta
Cavinton tabletta
Cavinton injekció
Devincan tabletta
Devincan injekció
Etopurin tabletta
Intrajod injekció
Jodpapaverintheosan drazsé

XVI. táblázat (folytatás)

Prodectin tabletta
Miscleron kapszula

d./ Vazokonstriktorika periferika
Secadol drazsé

e./ Vazodilatorika periferika
Acidum nicotinicum injekció 0,5 %
Acidum nicotinicum tabletta 0,05 g
Bivelin injekció
Bupatol tabletta
Halidor injekció
Halidor tabletta
Natrium nitrosum injekció 4 %
Natrium nitrosum injekció 10 %
Paniverin injekció
Paniverin tabletta
Stugeron tabletta
Tolazolin tabletta
Xavin injekció
Xavin tabletta

f./ Diuretika
Aldectone injekció /K/
Brinaldix 10 mg tabletta
Brinaldix 25 mg tabletta
Furosemid injekció
Furosemid tabletta
Hygroton tabletta 25 mg
Hygroton tabletta 50 mg
Hypothiazid tabletta 25 mg
Hypothiazid tabletta 100 mg
Verospiron tabletta 50 mg

A /K/ jelzés az importált készitményeket jelöli.

XVIII. táblázat

A hazai antihipertenziv gyógyszerkincs alakulása

	1950 *	1950-1960 *	1960-1970 *	1985 **	Ausztria	NSZK
Készitmények száma	41	50	51	80	76	139
Gyógyszerformák száma	5	6	6	6	4	7
Injekciók részaránya	41.5	38.0	31.4	23.8	21.1	8.0
Tabletták és kapszulák részaránya	39.0	50.0	60.8	60.0	73.7	81.0
Oldat, csepp részaránya	9.8	6.0	3.9	1.3	5.3	8.0
Kúp részaránya	7.3	4.0	2.0	2.5	0	0

*csak a hazai elöállitású
**hazai + import

5. A vizsgálat eredményeinek, megállapitásainak összefoglalása

5.1 A magyar gyógyszerválaszték fejlödésének általános értékelése

5.1.1 A gyógyszerértékelési és -törzskönyvezési folyamat fejlödése

Századunk elején mai értelemben vett gyógyszerértékelésröl nyilvánvalóan nem beszélhetünk, a gyógyszerkészitmények törzskönyvezése csupán adminisztrativ lépés volt /v.ö. a 2.1.1 fejezetben leirtakkal/.

A harmincas években a törzskönyvezést megelözö értékelés kisérletes része gyakorlatilag csak - föleg kémiai - minöségellenörzö vizsgálatból állt /lásd 2.1.2 fejezet/.

A 3180-173/1951. Eü.M.sz. rendelet rögziti a klinikai vizsgálatok rendjét, majd a 7/1970. Eü.M. rendelet világosan megkülönbözteti a klinikai far-

makológiai és klinikai vizsgálatokat. Egyidejüleg az OGYI kiadványaiban rögzitésre kerül a preklinikai vizsgálatok követelményrendszere is.

Vizsgálataim alapján megállapitottam, hogy Magyarország végigjárta a gyógyszertörzskönyvezési követelményrendszer fejlödésének más országok által is kitaposott útját. /Természetesen az egyes követelménytipusok "finomitása" tekintetében az elözöeken kivül több más "lépcsöfok" is megkülönböztethetö, értekezésemnek azonban csak az alapvetö, a rendszerre jellemzö változások figyelemmel kisérése volt a célja./

A folyamat döntéseinek szakértöi szinten való meghozatala szempontjából hazánk a fejlödésben több országot meg is elözött.

Noha a gyógyszertörzskönyvezés egyértelmüen egészségügyi kérdés, ennek alapvetö jogi szabályozását a felszabadulás elött sokáig a Belügyminisztérium végezte /lásd a 90.000/1903, 200/1933. és 25.513/1935. B.M. rendeleteket!/, mivel az egészségügyi igazgatást csupán belügyi kérdésnek és feladatnak tekintették. A Belügyminiszternek tanácsadó és véleményezö szerve volt 1868-tól az Országos Közegészségügyi Tanács. Kezdetben az új gyógyszerkészitmény elöállitását is a Belügyminisztériumnak kellett jelenteni, a Népjóléti Minisztérium

hatásköre a forgalomba hozatali döntésre /1903/, majd a külföldről behozandó gyógyszerek körének meghatározására korlátozódott /1935/.

Az OKI megalakulásakor átvette a törzskönyvezési ügyek intézését és a minöségellenörzési kisérletes vizsgálatok végzését, az indokoltság és alkalmasság megállapitása - tehát a döntö szerep - azonban az Országos Közegészségügyi Tanács kezében volt.

A felszabadulás után a törzskönyvezési folyamat feletti felügyeletet az Egészségügyi Minisztérium, az indokoltság-alkalmasság megállapitását az Egészséügyi Tudományos Tanács veszi át, az utóbbi jelöli ki a humán kipróbálást végzö klinikákat is. Az OKI szervezö és minöségvizsgáló szerepe kezdetben megmarad (3180-173/ 1951. Eü.M. rendelet).

A kérdés 1962-ben, az OGYI megalakulásával átmenetileg bonyolultabbá vált, mert az új intézet átvette az OKI-tól a preklinikai fázis értékelése egy részét. Az OGYI 1968-tól kezében tarthatta már a teljes folyamat irányitását.

A gyógyszerértékelési folyamat idejét az is csökkentheti, hogy a döntéseket hozók ezt a munkát föfoglalkozásban végzik, s nemcsak egyéb tevékenységük kiegészitéseként, mintegy szakértöként. Igy

sokkal jobban fel tudnak készülni ennek a feladatnak az ellátására. Ennek szellemében a 7/1970. Eü.M. rendelet a gyógyszer-törzskönyvezési döntések meghozatalával /az Eü.M. felügyelete mellett/ az OGYI-t bizta meg, a szakértöi bizottságok /az ETT bizottságai/ tanácsadó-értékelö szerepet töltenek be. Az Egészségügyi Minisztérium csupán a forgalombahozatali engedély kiadását, az importálandó készitmények listájának összeállitását /és az árképzést/ tartotta fenn magának.

Igy 1985-töl Magyarországon bevezethetö volt az a - nemzetközi mércével mérve is egyedülálló - rendszer, hogy az importkészitmények törzskönyvezésének /tudományos/ tevékenységét szét lehetett választani az adott idöszakban importálandó gyógyszerek listájának összeállitásától /az utóbbi tevékenységben pénzügyi kérdések is fontos szerepet kapnak/. Az elöbbit az OGYI, az utóbbit az Eü.M. végzi. Az eredmény: a nyugati cégek nem a magyar "piacon", hanem ezért a "piacért" versengenek, s ez nagymértékben beleillik az új magyar gazdaságpolitikába.

5.1.2 A törzskönyvezett gyógyszerkészitmények számának változása

A II.-III. táblázat és az 1.-2. ábra adatainak értékelése során figyelembe kell venni azt a - 2.2 fejezetben már leirt - tényt is, hogy a valóban importált készitmények száma sohasem közelitette meg a törzskönyvezett külföldi készitményeket, igy a tényleges gyógyszerszám felmérése nehézségekbe ütközik.

Megállapitható, hogy a hazai elöállitású készitmények száma 1985-ig egyenletesen nö, s ez ideig a rendelkezésre álló gyógyszerek nagyobb hányadát adta. Figyelemre méltó az az 550 készitmény, amit magyar gyógyszergyárak 1950 óta törzskönyveztettek. A közelmúltban végrehajtott törzskönyvi törlés /35/ jelentösen csökkenti a hazai kèszitmények számát, s igy az importált gyógyszerek száma várhatóan meghaladja az 50 %-ot. Beszerzésük nagy terheket ró a népgazdaságra!

A szakemberek véleménye szerint 2000 készitmény alatt nemigen lehet kielégitö - legfeljebb elfogadható - gyógyszerválasztékról beszélni /ebbe

nem számitanak a párhuzamos készitmények/! Figyelembe véve azt is, hogy gyógyszerkészitményeink egy része az EVSZ-ajánlások szerint elavult, a jelenlegi magyar választékot legfeljebb elfogadhatónak minösithetjük.

5.1.3 Az egyes gyógyszerformák megoszlása

Munkámban megállapitottam /2.3 fejezet, IV. táblázat/, hogy a gyógyszerformák aránya a harmincas évektöl napjainkig jelentös mértékben változott.

A gyógyszerformák száma ma megfelelönek tekinthetö, ha

- figyelembe vesszük azt a magyarországi sajátosságot, hogy egyes gyógyszerformák a Formulae Normalesbe vagy a Gyógyszerkönyv galenusi részébe kerültek át;
- és csak az alapvetö gyógyszerforma-tipusokat vizsgáljuk.

A szakirodalom /35/ ugyanis például a - nálunk uralkodó - tabletta gyógyszerformán belül 8 alcsoportot különböztet meg /egyszerü tabletta, kontrollált hatóanyagleadású, réteg és effervescens tabletta, valamint film-, intesztinoszolvens-, prés-és cukorbevonatú tabletta/. Megfelelö összehasonlitási alap hiányában ezekre az alcsoportokra nem végeztem számszerü értékelést, azonban a fejlett nyugati cégek gyógyszerválasztékát elemezve látható, hogy nálunk viszonylag sok az "egyszerü" tabletta, náluk a kontrollált hatóanyagleadású "speciális" szilárd gyógyszerforma. Hasonló következtetés vonható le a többi gyógyszerforma alcsoportjainak vizsgálatakor is.

A modern gyógyszerformák fejlesztése terén hazánk tehát kissé elmaradt a világszinvonaltól. Fejlesztés csak igen nagy beruházások árán lenne lehetséges.

Hasonló következtetések vonhatók le a gyermekgyógyszerek formulálása területén is /lásd a 2.4 fejezetet/.

5.1.4 Egy- és többhatóanyagú gyógyszerkészitményeink

A 2.5 fejezetekben, valamint az V. táblázatban és a 3. ábrán bemutatott adatokat úgy kivánom összefoglalni, hogy mig a felszabadulás elött alig volt forgalomban Magyarországon monokomponensü készitmény, addig 1953 és 1985 között az egy- és többkomponensü készitmények számaránya gyakorlatilag nem változott, gyógyszerválasztékunk kb. 2/3 részét egyhatóanyagú készitmény teszi ki. /A legutóbbi törzskönyvi törlés kissé csökkentette az egykomponensü gyógyszerek részarányát./

Annak a kérdésnek az értékelése, hogy mi a többkomponensü készitmények helyes részaránya a gyógyszerválasztékban, nem könnyü.

Egyes országok - igy pl. Svédország - kifejezetten törekednek a többkomponensü készitmények teljes megszüntetésére. A hazai gyógyszerterápiás szokások szerint azonban hasonló módon legfeljebb azt érhetnénk el, hogy a betegek néhány többhatóanyagú gyógyszer helyett sok monokomponensü készitményt alkalmaznának. Bizonyos esetekben pedig /lásd a 4. fejezetben!/ kifejezetten elönyös fix kombinációk alkalmazása a terápiában.

Könnyebb az értékelö helyzete, ha a többkomponensü készitményekben található hatóanyagok számát vizsgáljuk. Terápiás szempontból nehezen indokolható a 4 hatóanyagnál többet tartalmazó kombinációk léte, ezekre legfeljebb egészen különleges esetekben lehet szükség. Márpedig gyógyszerválasztékunk 6 %-a ilyen késztményekböl áll /1983-as adat/. Ebböl a szempontból a választék elavult! El nem hanyagolható szempont az is, hogy a mellékhatás-gyógyszer-kölcsönhatás-figyelö rendszerek müködését, tehát a gyógyszerértékelés ú.n. humán IV-es fázisát a sokkomponensü fix kombinációk megléte nagymértékben zavarja.

5.1.5 Törzskönyvezett gyógyszereink kora

A 2.6 fejezet és a VI. táblázat adatai úgy foglalhatók össze, hogy a magyar - legalábbis a hazai elöállitású - gyógyszerválaszték a fejlett országokéhoz viszonyitva "öreg".

Az új törzskönyvezési rendelet megjelenése után a törzskönyvezés után 15 évvel minden készitményt újra kell értékelni abból a szempontból, hogy alkalmazása a modern terápiás elvek alapján

egyáltalán indokolt-e még? /Ezt a gyakorlatot az OGYI a rendelet nélkül is évek óta követi./ Mindez arra utal, hogy - elismerve nagyon sok régi gyógyszer fontosságát - 2/3 részben 15 évnél régebbi készitményekből álló gyógyszerválaszték, korszerünek nem nevezhetö.

Az importált gyógyszerek figyelembe vételével a kép sokkal kedvezöbb.

A hazai gyártású gyógyszerválaszték azonban "fiatalitandó", ha iparunk meg kivánja tartani helyét a világ gyógyszergyártásában.

5.1.6 Az egyes terápiás csoportokba tartozó gyógyszerek számának egymáshoz viszonyitott aránya

Gyógyszerválasztékunkat a cimben jelzettek szerint csehszlovák és svéd adatokkal hasonlitottam össze. Megállapitottam, hogy kiugró eltérések ugyan nincsenek, azonban célszerünek látszik az antiallergikumok hazai csoportjának újraértékelése, a citosztatikumok körének bövitése, valamint a kemoterápeutikumok csoportjának felülvizsgálata. Az elsö csoportban nálunk talán a szükségesnél több, az utóbbi két csoportban viszont kevesebb készitmény található.

5.2 Az antibiotikum-választék fejlödése

Figyelembe kell vennünk, hogy az antibiotikum-fogyasztás hazánkban indokolatlanul nagy, ezért különösen kritikusan kell szemlélnünk a rendelkezésre álló gyógyszerválasztékot. (XVII. táblázat)

Megállapitottam, hogy tipus szempontjából az 1960-as években bekövetkezö választékbövülést több, mint egy évtizedig nem követte lényeges további fejlödés. Ma már azonban úgyszólván valamennyi lényeges antibiotikum-tipus rendelkezésre áll, de ennek oka a 39 hazai elöállitásúval szemben az importált 55 készitmény. A hazai elöállitású készitmények száma ugyancsak stagnál a 60-as évek óta, noha a választék modernizálódik.

A jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerformák száma jóval kisebb, mint az NSZK-ban /21/ vagy Ausztriában /26/, (lásd a XII. táblázatot).

Érdekes, hogy a belsölegesen alkalmazott készitmények aránya az importgyógyszerek figyelembe vételével 1986-ban csaknem megegyezik az 1950-es hazai adattal, ennek oka az, hogy a ritkább anti-

biotikumokat elsösorban gyorsan ható injekciós alakban hozzuk be, hiszen alkalmazásuk ezt indokolja. Egyébként a készitmények kifejlesztése során a stabilabb, orálisan is adható gyógyszerformák gyártására törekednek, ez jól látszik a hazai készitmények vizsgálatakor 1950 és 1970 között. Feltünö a kapszulák alkalmazásának fokozatos növekedése, mintegy 15 éve az összes antibiotikumunk mintegy 10 %-a kapszulázott. Ez a szilárd gyógyszerforma egyszerübben állitható elö bomlékony antibiotikumokból, mint a tabletta.

A külsöleges /helyi/ antibiotikum-kezelésre alkalmas gyógyszerek részaránya ma is az összes készitmény 10 %-a alatt van, s ezt lényegesen sohasem haladta meg. A fertözések ilyen gyógyszerekkel elsösorban szisztémásan gyógyithatók.

Figyelembe véve a nyugatnémet és az osztrák választékot, megállapitottam, hogy a magyar gyógyszerválasztékot további, elsösorban célzottan alkalmazható antibiotikumokkal kellene böviteni. Néhány készitményünk, pl. az oxitetraciklinek ma már csak kevésbé hatékonyan lehet használni a nagyméretü rezisztencia miatt.

5.3 Az antihipertenziv szerek csoportján belüli fejlödés

A csoport a hatóanyag-tipus szempontjából kevésbé jól értékelhetö, mint az antibiotikumok, mert a csoportok beosztása, definiciója az idök folyamán változott /lásd a 4. fejezetben/. Megállapitható azonban, hogy tipusok tekintetében már az 1950-es évek végén gazdag volt ez a gyógyszercsoport, de fejlödést csupán az importkészitmények jelentettek a 70-es évek végétöl.

A csoportra jellemzö többi adatot a XVIII. táblázatban foglaltam össze.

A készitmények száma 1950 és 1970 között alig változott, a 80-as években kialakult 80 körüli gyógyszer (ebböl 71 hazai elöállitású!) számban elégnek tünik, hiszen megközelitöen azonos, mint az osztrák adat. Az NSZK ennél lényegesen több hasonló gyógyszere között parallel készitmények is vannak!

A 4.6 alfejezetben azonban leirtam, hogy a külföldi választék korszerübb, mint a magyar, annak ellenére, hogy itt eredeti hatóanyaggal is büszkélkedhetünk /Cavinton/.

A Nitromint retard 2,6 mg tabletta belépése jelentös. Fel kellene hivni a figyelmet a Nitropenton nagyobb dózisban történö rendelésére. A legnagyobb haladást az elmúlt években a kalciumantagonisták bevezetése jelentette. Valószinünek tartják az egyre hatékonyabb szerek forgalomba hozatalával a Corontin forgalmának további csökkenését. A gvanidin- és reszerpinfogyasztás örvendetesen csökken, ez a továbbiakban is kivánatos lenne. Lényeges a dihidralazin szerepe a hipertónia lépcsözetes kezelésében.

A Dopegyt monoterápiában való rendelése és a Dopegyt forgalom növekedése nem kivánatos.

Szükséges lenne a centrálisan ható antihipertenzivumok választékának bövitése. A Hygroton tabletta magasabb dozirozása a mellékhatások gyakorisága miatt nagyobb veszéllyel jár!

Fontos lenne hormonhatástól mentes káliumkimélö diuretikum /Triamteren/ biztositása.

Figyelembe véve a magas Dopegyt, alacsony diuretikum és béta receptor blokkoló felhasználást felmerül a gyanú: a hipertónia kezelése területén károsan sok a monoterápiában részesülö beteg a ma korszerünek tartott kombinált terápiás mód helyett. A hazai gyógyszerterápiás gyakorlat többek között

az angina pectoris, a hipertónia kezelésében javitásra szorul a gyógyszerválaszték bövitése és a rendelhetöségi elöirások módositása formájában.

Életmentö szerek ebben a csoportban amelyeket biztositani szükséges: Nitroprussid-Na oldat és Nitroglycerin oldat.

A korszerü terápia szempontjából nélkülözhetetlen gyógyszerkészitmények még: Gaunfacin /Estulic formájában törzskönyvezett/, Captopryl /Tenziomin formájában törzskönyvezett/, Labetalol /Trandate, Triamteren és Lypanthyl/.

A gyógyszerkészitmény csoportban nagyon tanulságos a gyógyszerformák szerinti összehasonlitás /XVIII. táblázat/. Az injekciók részaránya egyre csökken, a jelenlegi több, mint 40 %-ról kisebb, mint 25 %-ra, s ez utóbbi kb. megfelel az osztrák adatnak. Az NSZK-ban még ennél is kisebb, szinte elenyészö az injekciók aránya. A tabletták és kapszulák aránya ezzel párhuzamosan egyre nö, ma mintegy 60 % /ebböl csak egy a kapszula/, külföldön ez az arány még nagyobb /a tabletták aránya Ausztriában és az NSZK-ban közel azonos, de az NSZK-ban a kapszulák részaránya 8 %/. Az oldat, csepp gyógyszerforma aránya fokozatosan csökkent ebben a csoportban nálunk, ma elenyészö. Feltünö,

hogy külföldön még van jelentösége, merészebben használják ebben a gyógyszercsoportban is a beteg számára kevésbé adagolható formát. Az antihipertenzivumok rektális alkalmazásának sohasem volt túlságosan nagy szerepe, ma ez nálunk is 1-2 készitményre korlátozódik. Külföldön /a két vizsgált országban/ nincs is ilyen készitmény.

A gyógyszerformák arányának a változása az antihipertenzivum-csoportban jellemzö és az antibiotikumokétól meröben eltérö képet mutat. A magas vérnyomás hosszú idejü "állapot", szemben a minél gyorsabban leküzdendö bakteriális fertözéssel. Érthetö, hogy az elöbbi csoport gyógyszerei között az olyan gyógyszerformák részaránya nött meg a kutatás eredményeképpen, ami lehetövé teszi, hogy a beteg hosszabb idön át maga szedje, adagonként az orvos segitsége nélkül. Ez a tendencia igen jól leolvasható a XVIII. táblázatról.

Befejezésül ismét hangsúlyozni kivánom a célkitüzésekben leirtakat: hasonló elemzö értekezés a hazai gyógyszerválaszték változásáról, fejlödéséröl még nem készült. Ez az elsö munka amely - minden igyekezetem ellenére - nyilvánvalóan magán viseli ennek nehézségeit.

Oszintén remélem, hogy disszertációs munkám révén sok olyan adatot és irányvonalat sikerült felszinre hoznom, amelyek az OKI ill.OGYI dokumentációjában rejtöztek, és amelyek összefüggö értékelésével reális képet kapunk a gyógyszerkincs és választék fejlödéséröl, az e tekintetben elöttünk álló feladatokról is. Remélem, hogy a magam szerény lehetöségeivel e munkával is segiteni tudom közös célunk, a hazai korszerü és racionális gyógyszerterápia megvalósitását.

7. Irodalom

1. Zalai K.: Gyógyszerügyi szervezéstan. I. rész. SOTE Egyetemi jegyzet, Fővárosi Nyomdaipari Vállalat, Budapest, 1983
2. Bayer I.: Gyógyszertörzskönyvezés és Gyógyszerellenőrzés Magyarországon. OGYI-Kiadvány, Budapest, 1979, 1983.
3. Pusztai E.: A gyógyszerutilizációs vizsgálatok alapjai. Gyógyszerésztovábbképzés, Budapest, 1983.
4. Müszaki Gazdasági Tájékoztató a Világ Gyógyszeriparáról. Chem. Rund., 38, 31/1985/
5. A gyógyszerészetre vonatkozó hatályos jogszabályok. Nyomdaipari Vállalat, Budapest, 1948.
6. Gyógyszerkülönlegességek Jegyzéke. Magyar Királyi Nyomda, Budapest, 1927.
7. Gyógyszerárszabás. Magyar Királyi Nyomda, Budapest, 1934.
8. Gyógyszerárszabás. Magyar Királyi Nyomda, Budapest, 1937.
9. Gyógyszerkülönlegességek Jegyzéke. OKI-Kiadvány. Magyar Királyi Állami Nyomda, Budapest, 1943,1950.

10. A Magyarországon Forgalombahozatalra Engedélyezett, Törzskönyvezett Gyógyszerkülönlegességek, Szerobakterológiai Készitmények, Gyógytápszerek, Kémlöszerek és Festékek VI. Hivatalos Jegyzéke. OKI, Atheneum nyomda, 1957.

11. A Magyarországon Törzskönyvezett, Forgalombahozatalra Engedélyezett Gyógyszerkészitmények, Kémszerek és Festékek, Gyógytápszerek és Tápszerek, Immunbiológiai Készitmények VII. Hivatalos Jegyzéke. OGYI-Kiadvány, Budapest, 1967, 1977.

12. XXX. törvény a gyógyszerészetröl, Budapest, 1948. (ua. mint a 13. pont)

13. Gyógyszerészet-Gyógyszerellátás: melléklet az Egészségügyi Közlöny 1962. évi 23. számához. Egyetemi Nyomda, Budapest, 1962.

14. 7/1970/VII.23.Eü.M.számú rendelet és 25/1970/Eü.K.16/Eü.M.számú végrehajtási utasitás. Eü.K.16, 1970.

15. 1972. évi II. Törvény az Egészségügyröl. Az egészségügyi törvény és végrehajtási rendeletei. Közreadja az Egészségügyi Minisztérium. Medicina, Budapest, 1972.

16. Cs.farmac. 28, (1979). Praha

17. Pharmaceutical Specialities in the USA. Note about the PDR, Medical Economics Comp., Oradell, 1972.

18. Pharm.Prax., 36, 183-189 /1981/, Berlin

19. Pharm.Prax., 38, 195 /1983/, Berlin

20. Pharm.Ztg., 129, 3, 127 /1984/, Berlin

21. Svensk farm. T., 7, 38 /1983/, Stockholm

22. Pharm.Ztg, 123, 358 /1984/, Frankfurt/Main

23. Monit.Pharm.Lab., 38, (1621), 3154-3156 /1984/, Paris

24. Útmutató a Gyógyszerkészitmények Rendelésére és pótfüzete, OGYI-kiadvány, Medicina, Budapest, 1980, 1984.

25. Szekeres L.: Orvosi Gyógyszertan. Medicina, Budapest, 1985.

26. Issekutz B.: Gyógyszertan és Gyógyitás. Medicina, Budapest, 1959.

27. Issekutz B. és Issekutz L.: Gyógyszerrendelés. Medicina, Budapest, 1975.

28. Issekutz B. és Issekutz L.: Gyógyszerrendelés. Medicina, Budapest, 1979.

29. Claus S., Wolfgang S., Münnich D.: Korszerü Antibiotikus kezelés. Medicina, Budapest, 1985.

30. Graber H.: Antimikróbás kemoterápia. Gyógyszerésztovábbképzés. OTKI, Budapest, 1985.

31. Az OGYI által felkért Szakértöi Bizottság állásfoglalása: Kardiovaszkuláris gyógyszerek felhasználásának értékelése. 1985.

32. Rote Liste - Antibiotikum, Antihypertenzivumok fejezete. Frankfurt/Main, 1985.

33. Austria Codex - Antibiotikum, Antihypertenzivumok fejezete. Wien, 1984-1985.

34. Harangi Gy.: Tájékoztató egyes gyógyszerkészitmények gyártásának megszüntetéséröl. Gyógyszereink, 7, 212-216, 1986.

35. Colombo B.M.: Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Org.Edit.Med.-Farm., Milano, 1976.

Összefoglalás

Disszertációmban a következö elvek szerint vizsgáltam a hazai gyógyszerkincs és az ésszerü gyógyszerterápia alakulását.

Elöször röviden összefoglaltam századunk elejétöl a gyógyszerértékelési rendszerünk rendeleteit, elöirásait.

Megvizsgáltam a törzskönyvezési követelményrendszer fejlödését.

A harmincas években a törzskönyvezést megelözö értékelés kisérletes része kizárólag minöségellenörzésböl állt.

Az 1951-ben kiadott rendelet már világosan megkülönbözteti a gyógyszerbevezetés rendszerében a klinikai-farmakológiai és klinikai vizsgálatokat.

A felszabadulás elött a jogszabály a Belügyminisztérium tanácsadó és véleményezö szerve: az Országos Közegészségügyi Tanács, valamint az Országos Közegészségügyi Intézet hatáskörébe utalta a gyógyszerek törzskönyvezését.

A felszabadulás után a megalakult Egészségügyi Minisztérium véleményezö, tanácsadó testületei, majd az 1962-ben létrehozott Országos Gyógyszerészeti Intézet vette át ezt a feladatot.

A gyógyszerkészitmények számának alakulását hazánkban 1934-töl 1986. júniusáig követtem, ez lassú emelkedö tendenciát mutat.

Vizsgáltam a gyógyszerformák arányát az elmúlt 50 éves idöszakban.

Megállapitottam, hogy a forgalomban lévö gyógyszerformák száma megfelelö, azonban a modern gyógyszerformák tekintetében elmaradtunk a világszinvonaltól.

Vizsgáltam azt a kérdést is, hogy milyen az egy- és több hatóanyagú gyógyszerkészitmények aránya és ennek változása.

Munkám következö szempontja volt a gyógyszerválaszték elemzése a törzskönyvezése óta eltelt idö alapján.

Megállapitottam, hogy gyógyszerválasztékunk korszerüsitésére szükség van.

Munkám során részletesen elemeztem az antibiotikum és antihipertenzivum-választék fejlödését.

A hazai antibiotikum csoportot összehasonlitva a nyugat-német és az osztrák választékkal megállapitottam, hogy elsösorban célzottan alkalmazható antibiotikumokkal kellene böviteni hazai gyógyszerválasztékunkat.

A hazai antihipertenziv szerek csoportja már az 1950-es évek végén is gazdag volt, azonban a terápiás értéküк az idök folyamán jelentösen megváltozott. Ezt a terápiás csoportot az elöforduló gyógyszerformák szempontjából is vizsgáltam.

Megállapitottam, hogy mind az NSZK-ban és Ausztriában, mind hazánkban az egyes gyógyszerformák részaránya és a változtatás tendenciája azonos.

Disszertációs munkám során arra törekedtem, hogy az értékelés szempontjainak kiválasztásával és azok tárgyalásával segitsem a korszerü gyógyszerterápia és a megfelelö hazai gyógyszerválaszték kialalkitását.

Köszönetnyilvánitás

Hálás köszönetemet fejezem ki értékes tanácsaiért

Dr. Zalai Károly

professzor Urnak

a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Dékánjának, valamint

Dr. Paál Iamás föigazgató

professzor Urnak

Dr. Endrényi Ferenc

föosztályvezetö Urnak

az Országos Gyógyszerészeti Intézetben, a disszertációm kidolgozásában nyújtott segitségükért.