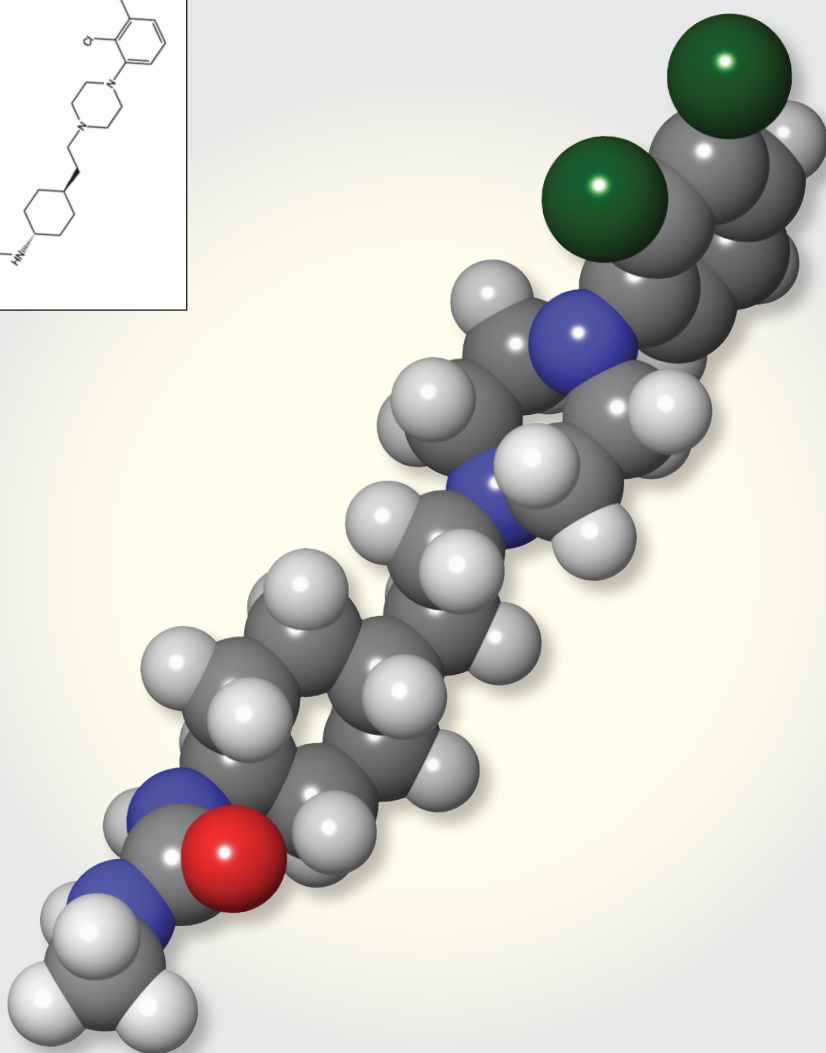
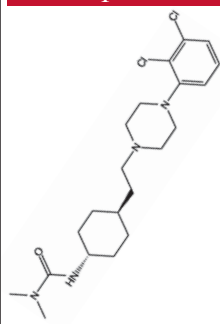


GYÓGYSZERÉSZET

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA

Gyógyszereink 3D-ben

kariprazin



A TARTALOMBÓL

*Az év gyógyszere – II.
2018*

*A helyes vitamin-,
nyomelem- és
ásványianyag-bevitel a
várandósoknál*

*A klinikai gyógyszerészeti
szolgálat bevezetése egy
krónikus belgyógyászati
osztályon*

*Formulálási stratégiák
és kihívások a biológiai
gyógyszerek
fejlesztésében*

*Az antibiotikum
rezisztencia krízis: lépést
tudnak-e tartani a
gyógyszerfejlesztő
cégek?*

2019/12.

LXIII. ÉVFOLYAM
2019. DECEMBER
ISSN 0017-6036



A jövő kötelez

CONGRESSUS
PHARMACEUTICUS
HUNGARICUS
XVI.

1924 – 2020

Debrecen, 2020. április 23–25.

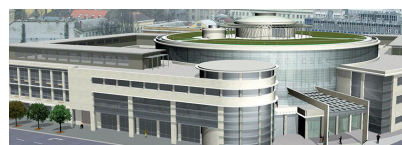


CONGRESSUS
PHARMACEUTICUS HUNGARICUS

A jövő kötelez



DEBRECEN
2020. 04. 23–25.



A jövő gyógyszerési kompetenciái • Innováció a gyógyszerészeti gyakorlatban Innováció a gyógyszerkutatásban és fejlesztésben • Információs technológia a gyógyszerészet területén

Részletes információk a kongresszus weboldalán elérhetők:

www.cph2020.hu

Az absztraktok feltöltésének határideje: 2019. december 22.



GYÓGYSZERÉSZET

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA

LXII. ÉVFOLYAM
GYOGAI 63. 705-768
2019. december

„GYÓGYSZERÉSZET”
a Magyar

Gyógyszerésztudományi
Társaság lapja.

Kiadja a Magyar
Gyógyszerésztudományi
Társaság,

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

Felelős kiadó:

Prof. dr. Szökő Éva

Szerkesztőség:

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

Telefon: 483-1466

E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu;

honlap: <http://www.mgyt.hu>

Főszerkesztő:

Takácsné dr. Novák Krisztina

Felelős szerkesztő:

Dr. Hankó Zoltán

Szerkesztők:

Dr. Bozó Tamás

Dr. Bódis Attila

Dr. Laszlovszky István

Dr. Süle András

Dr. Télessy István

Tördelőszerkesztő:

Oláh Csaba

Szerkesztőbizottság:

Dr. Ambrus Tünde

Prof. dr. Botz Lajos

Dr. Csopor Dezső

Farkasné dr. Tompa Ildikó

Dr. Gáspár Róbert

Dr. Kovács Kristóf

Dr. Major Csilla

Dr. Marosi Attila

ifj. Dr. Regdon Géza

Dr. Viola Réka

Dr. Völgyi Gergely

Dr. Zupkó István

A kéziratok és mellékleteinek
őrzését vagy visszaküldését
nem vállaljuk.

TARTALOM

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

- Borbényi Zita, Siminszky Zita: Az Imbruvica (ibrutinib) jelentősége a B-sejtes krónikus lymphoid leukémia kezelésében. 707
- Birinyi Péter, Horváth Adrienn: Várandósgondozásról 3: A helyes vitamin-, nyomelem- és ásványianyag-bevitel a várandósoknál 716
- Juhász Klaudia, Gyalai Boglárka, Bor Andrea, Süle András: A klinikai gyógyszerészi szolgálat bevezetése egy krónikus belgyógyászati osztályon 723

BRANTNER ANTAL IFJÚSÁGI NÍVÓDÍJ PÁLYÁZAT

- A Brantner Antal Ifjúsági Nívódíj pályázat közleményei elé 728
- Katona Gábor, Szabóné Révész Piroksa: Formulálási stratégiák és kihívások a biológiai gyógyszerek fejlesztésében 729
- Gajdács Mária, Zupkó István: Az antibiotikum rezisztencia krízis: lépést tudnak-e tartani a gyógyszerfejlesztő cégek? 736

AKTUÁLIS OLDALAK

- Kémiai Nobel-díj a lítium-ion akkumulátorok megalkotásáért. 746

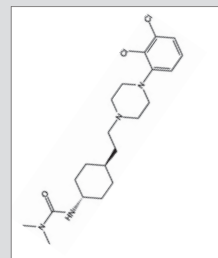
HÍREK

- Láng Miklós 100 éves – Jubileumi díszoklevél átadó ünnepség Budapesten – A Szegedi Tudományegyetem egészségügyi karainak TDK konferenciája – Hírek Szegedről – Gyógyszerésztörténeti előadókülések – In Memoriam 751

TALLÓZÓ 763

Gyógyszereink 3D-ben: Kariprazin

Kémiai jellemzés: Originális magyar gyógyszer (Richter Gedeon Nyrt), a II. generációs antipszichotikumok arilpiperazin csoportjának legújabb tagja. 2015-ben az USA-ban, majd 2017-ben az EU 28 tagállamában is forgalomba hozatali engedélyt kapott. Szerkezetének jellegzetessége, hogy a központi piperazinil gyűrű egyik N atomjához 2,3-diklórfenil szubsztituens csatlakozik, míg a másik N-en etil-ciklohexil összekötő láncon keresztül dimetilkarbamid funkciós csoport található. A részben flexibilis és hosszú szerkezetnek meghatározó szerepe van az egyedi receptor profilban. Ez teszi lehetővé ugyanis, hogy a dopamin D3 receptor elsődleges és másodlagos kötőhelyén is képes kapcsolódni. Bázikus karakterű (pKa: 8,0), lipofil (logP: 4,5) vegyület.



Hatástani leírás: A kariprazin a D2 receptor parciális agonista antipszichotikumok új képviselője, amely elsősorban a D3, és valamivel kisebb mértékben a D2 receptorokon fejti ki hatását. Mivel a D3 receptorok elsősorban az agy limbikus rendszerében lokalizálódnak, így a szkizofrénia negatív és kognitív tüneteinek enyhítésében is kedvező a hatása. Mint a többi parciális agonista, nem csak a fokozott dopaminerg jelátvitelt gátolja, hanem ezzel egyidejűleg az agy más területein meglévő alacsony dopamin transzmissziót is képes fokozni. A többi második generációs szerhez képest gyengébb szerotonin és hisztamin antagonistá tulajdonsággal rendelkezik, így a metabolikus szindróma és a testsúly növelő hatás kisebb mértékű.

A Gyógyszerészetben megjelent közlemények másodközléséhez a közlemény (első) szerzőjének vagy a Gyógyszerészet szerkesztőségének előzetes jóváhagyása szükséges. A Gyógyszerészetben megjelenő híradások, beszámolók átvétele a forrás megjelölésével lehetséges.

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Tel./fax: (06-1) 266-9433

Előfizethető: Gyógyszerészet Szerkesztősége (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

belföldi postautalványon vagy átutalással az MGYT átutalási számlájára:

OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla: 11708001-20530530

Adóigazolási szám: 19000754-2-42

Előfizetési díj: egész évre 26 400 Ft + 5% áfa.; egy példány ára: 2200 Ft + 5% áfa.

Készült 1550 példányban.

Nyomdai kivitelezés: Colortoys Bt., Győr



A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG
ELNÖKSÉGE,
A TÁRSASÁG TITKÁRSÁGA
ÉS A GYÓGYSZERÉSZET SZERKESZTŐI
KÖSZÖNTIK KEDVES OLVASÓINKAT.



BÉKÉS KARÁCSONYT, BOLDOG ÚJ ESZTENDŐT,
VALAMINT SZAKMAI TÖREKVÉSEIK
MEGVALÓSÍTÁSÁHOZ SOK SIKERT KÍVÁNUNK!

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 63. 707-715. 2019.

ÉV GYÓGYSZERE 2018

Az „Év Gyógyszere” díjat a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság 1997-ben azzal a szándékkal alapította, hogy szakmai presztízsével elősegítse hazánkban a betegségek gyógyításában a legkorszerűbb, leghatékonyabb, kedvezőbb mellékhatás-profilú és leginkább betegbarát készítmények alkalmazásának elterjedését, valamint új terápiás eljárások meghonosodását. A Társaság minden évben bíráló bizottságot hoz létre vezetőségi tagjaiból, valamint külső szakértők véleményét is kikérve értékeli a pályázatokat és tesz javaslatot az előző évre vonatkozóan a díjazott készítményre. A díj odaítéléséről a bizottsági vélemény figyelembevételével a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság vezetősége titkos szavazással dönt. A díj kiadásának most 20 éves történetében mindig komoly terápiás előrelépést jelentő, innovatív gyógyszerek voltak a díjazott készítmények, jelezve ezzel, hogy a világ gyógyszerkutatása jelentős eredményeket képes felmutatni.

A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság 2019. június 21-én adta át az „Év Gyógyszere 2018” Díjakat. Az elismerést idén kivételesen két gyógyszer, a Novartis Hungária Kft. és a Janssen-Cilag Kft. egy-egy készítménye nyerte, mivel mindkettő egymástól teljesen eltérő indikációs területen egyedülálló, innovatív készítmény. A Novartis Hungária Kft. új gyógyszerét az Entresto®-t októberi számunkban mutattuk be [Gyógyszerészet 63, 589-594 (2019)].

Most a Janssen-Cilag Kft. Imbruvica (ibrutinib) nevű készítményét ismertetjük, amely szintén elnyerte az Év gyógyszere 2018. címet.

Az Imbruvica (ibrutinib) jelentősége a B-sejtes krónikus lymphoid leukémia kezelésében

Borbényi Zita¹, Siminszky Zita²

Az ibrutinib alkalmazása áttörést hozott a B-sejtes lymphoproliferatív betegségek bizonyos csoportjának a kezelésében. Hatását a jelátvitel módosításával fejtí ki, nevezetesen a Bruton-féle tirozin kináz (BTK) gátlásán keresztül.

A BTK szerepét a B-sejtek fejlődésében, érésében az X kromoszómához kapcsolódó agammaglobulinaemia (XLA) kapcsán fedezték fel. Az XLA-t 1952-ben Ogden Carr Bruton amerikai gyermekgyógyász ismerte fel, mint önálló, az immunrendszer működési zavarán alapuló immunhiány betegséget [14]. Az XLA-ért felelős génhibát 1993-ban ismerték fel, Ogden Bruton tiszteletére a gén által kódolt fehérjét Bruton-féle tirozin kináznak (BTK) nevezték el. A BTK kulcsszerepet játszik számos receptor, többek között a B-sejt receptorok működésének szabályozásában. A B-sejt receptor a sejten belüli jelátviteli utak szabályozásában jelentős, befolyásolja a B-sejtek érését, proliferációját és túlélését [14]. BTK nélkül a B-sejtek differenciálódása károsodik, alacsony immunoglobulin szint kialakulása jön létre [1]. Az XLA, valamint a BTK felismerése, működésének megértése tette lehetővé a BTK gátlók kifejlesztését (1. ábra).

A BTK gátló szerrel kapcsolatos széleskörű tapasztalat krónikus lymphoid leukémiában van.



Prof. Borbényi Zita a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen 1974-ben szerzett általános orvosi diplomát. 1979-ben belgyógyászatból, 1990-ben klinikai haematológiából nyert szakképesítést. A diploma megszerzése óta a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa, jelenleg egyetemi tanárként a Hematológia Részleg vezetője. Munkája során először általános belgyógyászati ismereteket szerzett, majd a vérképző rendszer betegségeinek felismerésében, diagnosztikájában és kezelésében nyert tapasztalatokat. Jelentős gyakorlattal rendelkezik a vérszegénységek, véralvadási rendellenességek, ezen belül a vérzékenység és fokozott trombózishajlam felderítésében, kezelésében. Ezen túlmenően a nyirokcsomó megbetegedések, nyirokcsomó daganatok felismerésében, kezelésében tapasztalt, elismert hazai szakember lett. A vérképzőrendszer egyéb rosszindulatú kórképeinek, a fehérvérűségek kórismézése és terápiája ugyancsak fő érdeklődési területét képezi. Ismeretei elmélyítése érdekében több alkalommal vett részt ösztöndíjasként továbbképzéseken Svájcban, Németországban, Ausztriában és Angliában. Több hazai és nemzetközi tanácsadó testület tagja, előadója. A gyógyításon túl fontos feladatának tekinti az egyetemi hallgatók oktatását és betegszervezetek számára történő felvilágosító, a hematológiai betegségek megelőzéséről kezeléséről szóló közlemények készítését és előadások tartását.



A képen balról prof. Illés Árpád, a Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Klinika igazgatóhelyettese, a Hematológia Tanszék vezetője és Paksy Dániel a Janssen-Cilag Kft. ügyvezető igazgatója a díjátadón

A krónikus lymphoid leukémia jellemzői, kezelése

Epidemiológia

A krónikus lymphoid leukémia (CLL) a lymphoid rendszer malignus megbetegedése. A WHO klasszifikáció szerint a kóros B-sejtek CLL-ben és a kis lymphocytás lymphomában (SLL) azonosak, így a két

elnevezés ugyanazon betegség eltérő megjelenésének tartható. A betegséget inkompetens, monoklonális lymphocyták akkumulációja jellemzi.

A CLL a nyugati társadalmakban a leggyakrabban előforduló leukémia forma, az összes non-Hodgkin-limfóma kb. 7%-a. Az incidencia 4,2/100 000/év, így hazánkban átlagosan 420 új eset fordul elő évente. A CLL az időskor betegsége; diagnóziskor az átlagéletkor 72 év, a betegek kevesebb mint 10%-a fiatalabb mint 55 év, az incidencia pedig a korral nő (80 év felett 30/100 000/év) [15].

A CLL ismert genetikai eltérései nem mutatnak különbséget a világ különböző régióiban, nincs bizonyított foglalkozási vagy környezeti ártalom, ami a CLL kialakulásának fokozott rizikójával járna. Ismert azonban, hogy a CLL megjelenése gyakoribb a CLL-es betegek első fokú rokonai között.

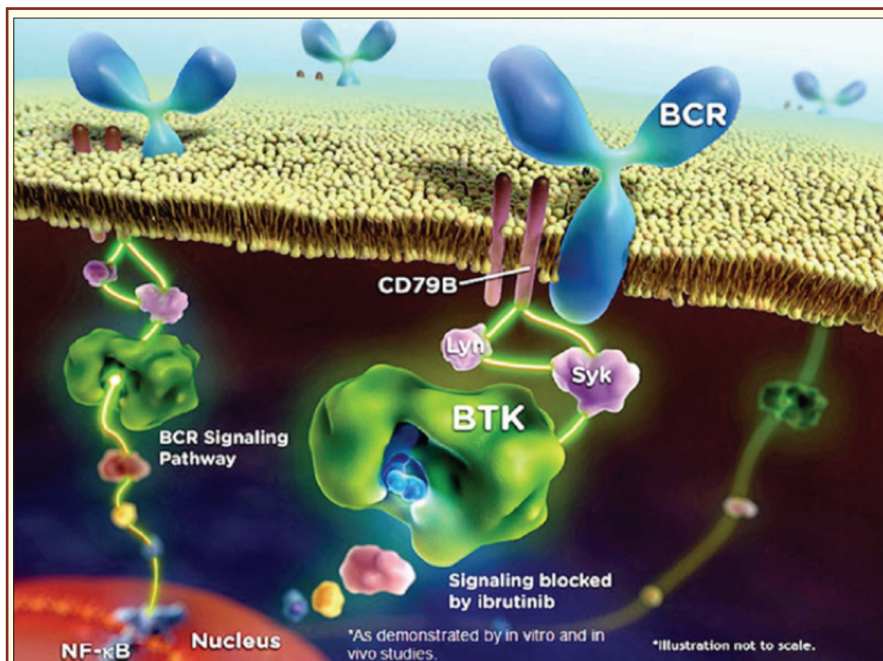
Patogenezis

A CLL patogenezise egyéb daganatokhoz hasonlóan többlépcsős és több tényezős folyamat, melynek nem minden részlete ismert. A CLL-ben számtalan genetikai eltérés kimutatható, de ezek egyike sem egyenes oka a betegségnek, inkább a progresszióját befolyásolják. A pathogenesis fő tényezői a B-sejt receptor fokozott működése, az apoptózis gátlása, epigenetikai eltérések jelenléte, a B lymphocyták és a mikrokörnyezet kapcsolata, valamint a betegség progressziójához vezető „driver” mutációk megjelenése. A B-sejt receptor (BCR) jelút vonal fokozott működése különböző mértékben, de egységesen jellemzi a CLL sejtjeit. A sejtproliferáció, differenciálódás, apoptózis, adhézió és migráció mind a BCR jelút kontrollja alatt állnak. A

BCR fokozott aktivációjában bizonyos (auto) antigének játszhatnak szerepet, a BCR egyes mutációi a receptor autonóm, antigéntől független működéséhez vezethetnek. A BCR jelút egyes fehérjei ismert, illetve potenciális célpontjai a gyógyszeres terápiának (SYK, LYN, Bruton tirozin kináz (BTK), foszfatidil-inozitol 3 kináz (PI3K)) [11, 12].

Laboratóriumi eltérések, diagnózis

CLL esetében a lymphocytosis jellemző eltérés. A CLL diagnózisához $5 \times 10^9/l$ B lymphocytá jelenléte a keringésben elégséges. Extrém magas fehérvérsejt számot ritkán látni, de



1. ábra: Ibrutinib hatásmechanizmus

I. táblázat

Az alacsony malignitású B-sejtes lymphomák klasszikus immunfenotípusa

	CD5	CD19	CD20	CD23	CD10	CD25	CD103	CD200	sIg
CLL	+	+	gyenge	+	-	+/-	-	+	gyenge
MCL	+	+	erős	-/gyenge	-	+/-	-	-	erős
FL	-	+	+	+/-	+	-	-	-	+
MZL	-/+	+	erős	-/+	-	+/-	-	-	+/erős
HCL	-	erős	erős	-	-	+	+	+	+
HCLv	-	erős	erős	-	-	-	-	-	+
WM/LPL	-/+	+	+	+/-	-/+	+/-	-	+	+/változó
B-PLL	-	+	erős	-/+	-	-	-	-/+	erős

Megjegyzés:

- Kettős megjelölés esetén az első jellemző a gyakoribb. Az erős és gyenge a normál B lymphocytáktól való eltérést jelöli.
- CLL – krónikus lymphoid leukémia, MCL – köpeny sejt lymphoma, FL – follicularis lymphoma, MZL – marginális zóna lymphoma, HCL – hajás sejt leukémia, WM – Waldenström macroglobulinaemia, LPL – lymphoplasmocytás lymphoma, B-PLL – B-sejtés prolymphocytás leukémia

400x10⁹/l érték mellett is csak ritkán számolhatunk a hiperviszkozitás tüneteivel.

A lymphocytosist kísérő thrombocytopenia/anémia a diagnózis idején a betegség előrehaladott állapotát jelezheti.

A CLL diagnózisához a perifériás vérben $\geq 5 \times 10^9$ /l B-lymphocyta jelenléte szükséges, mely legalább 3 hónapon keresztül fennáll. A vérkenetben megtalálható leukémiás sejtek jellemzően kicsi, érett lymphocyták. A sejtek szétesése után megmaradt, Gumprecht röpként ismert elkenődött sejtmag további CLL-re jellegzetes eltérés. Nagyobb, atipikus sejtek vagy prolymphocyták kis százalékban előfordulnak.

A CLL diagnózisának alapja az áramlási cytometria. A CLL sejtek a CD5 felületi antigént a CD19, CD20 és CD23 B-sejt antigénekkal együtt expressezálják. A leukémiás klón minden sejtje ugyanazt a κ vagy λ immunglobulin könnyű láncot hordozza. Konszenzus szerint a CD19, CD5, CD20, CD23, κ és λ panel általában elegendő a diagnózis megállapításához. A krónikus lymphoid leukémiát az egyéb leukémiás vérképpel járó lymphomáktól kell elkülöníteni (köpenysejt lymphoma, marginális zóna lymphoma, hajás sejt leukémia és ennek variáns formája, splenikus marginális lymphoma, lymphoplasmocytás lymphoma, follicularis lymphoma) (I. táblázat).

A nyirokcsomó biopszia, valamint a csontvelő aspiráció/biopszia és a lép hisztológiai vizsgálata nem része a diagnózisnak, ennek ellenére nyirokcsomó biopsziára sokszor sor kerül, ha a lymphocytosist nem ismerik fel a lymphadenomegalia megjelenésekor [11, 12].

Prognózis

A krónikus lymphoid leukémia lefolyása nagyon változó. A betegek egy részében gyors lefolyást (2-3 éves túlélést) látunk, másoknál egy kezdeti indolens lefolyás után a betegség agresszívabbá válik, de a tartósan indolens betegség mellett a túlélés akár 20 év is lehet.

A betegek kb. 1/3-a nem igényel kezelést, és tekintettel arra, hogy a CLL az időskor betegsége, a halálozás 20-30%-a nem a CLL-lel függ össze. Az átlagos túlélés kb. 10 év volt korábban, de az új típusú kezelések mellett ez lényegesen megnőhet.

A nagy eltérést mutató kórlefolyás miatt a prognosztikai faktorok kiemelt jelentőségűek. Egyes prognosztikai faktorok prediktív értékkel is bírnak; előre jelzik az egyes kezelésekre adott várható választ vagy annak hiányát. Ennek megfelelően, új kezelési modalitások megjelenésével a már ismert prognosztikai markerek szerepe ártértekelődhet.

A számtalan prognosztikai faktor vizsgálata prediktív értékük függvényében kötelező vagy javasolt.

Genetikai tényezők

A genetikai eltérések fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) vizsgálhatóak, de a molekuláris genetikai és klasszikus cytogenetikai vizsgálatok is egyre jelentősebbek.

A FISH perifériás lymphocytákkal végezhető, az összes CLL eset 80%-ban cytogenetikai eltérés azonosítható. A leggyakoribb deléciók a 13-as kromoszóma hosszú karját érintik [del (13q)]. További gyakori kromoszóma rendellenességek a 12-es kromoszóma triszómiája, a 11-es kromoszóma hosszú karjának és a 17-es kromoszóma rövid karjának deléciója [del (11q) és del(17p)]. Egyéb rossz prognózist jelentő genetikai eltérések hiányában a del(13q) és 12-es triszóma jobb prognózist jelent, mint a FISH negatív esetek. A del(11q) és del(17p) viszont rosszabb prognózissal társul. Ezek közül legfontosabb prognosztikai és prediktív értéke a del(17p)-nek van. A p53 fehérje defektusa miatt a CLL sejtek DNS javító mechanizmusa károsodik, illetve a sejtet érő stresszek, károsodások ellenére sem aktiválódik az apoptózis. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a leukémia részlegesen vagy teljesen kemorezisztens.

A molekuláris genetikai vizsgálatok közül itt kell

II. táblázat

Prediktív és prognosztikai markerek CLL-ben

Tényezők	Prognosztikai jelentőség	Prediktív érték
Kor	I	I
CIRS	I	I
Stádium	I	I
β2MG	I	I
CD49d	I	I
CD38	I	I
ZAP70	I	I
IGHV mutáció	I	I
17p deléció	I	I
11q deléció	I	I
12 trisómia	I	I
13q deléció	I	I
TP53 mutáció	I	I
SF3B1 mutáció	I	I
NOTCH1 mutáció	I	I

Megjegyzés:

- A zöld karakterek igent, a pirosak nem-et jelentenek. A narancs-sárga azt jelenti, hogy nem validált teljes mértékben.
- CIRS – Cumulative Illness Rating Scale, IGHV – Immunglobulin nehézlánc variabilis régió

megemlíteni a szintén kiemelt jelentőségű TP53 mutációt, mely a p53 fehérje hasonló defektusát eredményezi, ugyanazzal a következménnyel. A TP53 DNS szekvenálással mutatható ki. A BCR jelűtön ható gyógyszerek, illetve az apoptózis direkt aktivátorai a p53 fehérje megkerülésével hatnak. Mivel ezek a szerek már elérhetők, így a p53 defektus vizsgálata minden kezelés elkezdése előtt kötelező. A p53 defektust hordozó betegek a fenti célzott kezelésekre hasonlóan jól reagálnak, mint a defektust nem hordozó társaik, azonban a hosszú távú progressziómentes túlélésük továbbra is rosszabb (II. táblázat).

Klinikai stádiumok

A stádiumbeosztásnak két, széles körben elfogadott rendszere van, amelyet mind a betegellátásban, mind a klinikai vizsgálatokban használnak: Rai és Binet. Az eredeti Rai osztályozást módosították, hogy a prognosztikai csoportok számát 5-ről 3-ra csökkentsék.

Így most mindkét besorolás három, különböző prognózisú alcsoportot ír le. Mindkét stádium beosztás egyszerű, olcsó, könnyen és következetesen alkalmazható. Mindkettő kizárólag fizikális vizsgálatra és standard laboratóriumi tesztekre támaszkodik, és nem igényel képalkotó vizsgálatokat.

A kezelés javallata

Általában a betegek jelentős része a diagnózis idején korai Rai/Binet stádiumban van, így kezelés nem szükséges. Számos randomizált vizsgálat eredményei igazolták, hogy a korai kezelés nem javítja a betegek túlélését. A kezelés indikációja egyértelműen a Rai III-IV stádium vagy progresszív betegség. A iwCLL 2017-es ajánlása alapján a kezelés indikációi döntően nem változtak. Számos prospektív vizsgálat adatai alapján egyértelmű prognosztikus faktorok a TP53mutáció/17p deléció megléte, a IGHV mutációs státusz, a szérumbéta2 mikroglobulin szint és a komplex karyotípus eltérés. A betegség prognózisa szempontjából a CLL-IPI használata indokolt [11, 12].

A kezelés előtt elvégzendő vizsgálatoknak a vérkép, vérvérkép, immunglobulin szintek, direkt antiglobulin teszt, fertőzés státusz, általános állapot megítélését és vérkép vizsgálatot kell magába foglalnia. Ezen túlmenően a genetikai eltérések közül fontos tudni a TP53mutáció/del(17p) állapotot és az IGHV mutációs státuszt. Minthogy a IGHV mutáció nem változik a betegség során, annak ismétlése a későbbiekben nem indokolt, azonban a TP53mutáció/del(17p) esetleges meglétét minden újabb kezelési vonalban meg kell vizsgálni.

Évtizedek óta a klorambucil volt a CLL kezelésében az elfogadott alapszer. A 90-es évek eleje óta ismeretesebb javuló eredmények a fludarabin és ciklofoszfamid (FC) kombinációval. A fenti szerek antiCD20 monoklonális ellenanyaggal (rituximab) történő kiegészítése (FCR) a kedvezőbb reagáláson túl az általános túlélést is javította. Idősebb, komorbiditással bíró betegekben a rituximab és klorambucil kezeléstől lehetett kedvező eredményeket látni. Ennek értelmében a kemoimmunoterápia standard kezelésnek tartha-

III. táblázat

A Rai és a Binet stádium beosztás

Módosított Rai stádium beosztás

Alacsony	Lymphocytosis a vérben és/vagy csontvelőben (korábban Rai 0)
Közepes	Lymphocytosis mellett lymphadenomegalia, valamint splenomegalia és/vagy hepatomegalia a nyirok-csomó státusztól függetlenül (korábban Rai I és II)
Magas	Betegséggel összefüggő anaemia (<100 g/L) és/vagy thrombocytopenia (<100x10 ⁹ /L) (korábban Rai III és IV)

Binet stádium beosztás

Stádium A	Hgb≥100 g/L és Thr≥100x10 ⁹ /L nem több, mint 2 régió érintettségével
Stádium B	Hgb≥100 g/L és Thr≥100x10 ⁹ /L 3 vagy több régió érintettségével
Stádium C	Hgb<100 g/L és/vagy Thr<100x10 ⁹ /L

IV. táblázat

Kezelési ajánlás	
Betegség állapota, stádiuma	Általános gyakorlat
Rai stádium 0	Nem javallt
Binet stádium A	Nem javallt
Binet stádium B	Akkor javallt, ha a betegség aktív
Rai stádium I/II	Akkor javallt, ha a betegség aktív
Binet stádium C	Igen
Rai stádium III/IV	Igen
Aktív/progresszív állapot	Igen
Nem aktív/progresszív állapot	Nem javallt

tó CLL-ben. A CLL pathogenesisében fontos szerepet játszó tényezők jobb megértése lehetővé tette, hogy kináz gátló szerek is a kezelés részévé válhattak, nevezetesen a Bruton tirozin kináz gátló *ibrutinib* és a foszfatidilinozitol-3-kináz inhibitor *idelalisib*. Mindkét szer elsősorban a TP53 mutáció/del(17p) esetekben javítja a betegség kimenetelét. A BCL-2 antagonist *venetoclax* kiváló terápiás hatással bír TP53mutáció/17p deléción esetén ugyancsak (IV. táblázat).

Első vonalbeli kezelések

Az elsődleges kezelést megelőző döntésben a kezelés klinikai javallatán túl annak megválasztásában, hogy milyen szer/szerek alkalmazhatóak, szükséges ismerni a betegség genetikai jellemzőit, nevezetesen a TP53/del(17p) státuszt és az IGHV mutáció meglétét vagy hiányát. TP53/del(17p) esetén első vonalban a jelátvitelt módosító szerek közül a BTK gátló *ibrutinib* ajánlott. Az IGHV mutációs státusz kiemelkedő jelentőségű az elsődleges kezelés megválasztásában, ugyanis „*unmutated*” IGHV esetén a kemoimmunoterápia hatékonysága jelentősen elmarad a BTK gátló kezeléssel szemben.

A választandó kombináció szempontjából a betegek általános állapota, kísérő betegségei és életkora döntőek. Életkori szempontból a 65-70 év lehet a mérvadó, azonban az általános állapot és a kísérőbetegségek legalább olyan fontosak, mint az életkor. Fiatalabb és súlyos társbetegségektől mentes fit betegek esetében az FCR (fludarabin, ciklofoszfamid, rituximab) vagy a BR (bendamusztin, rituximab) kemoimmunoterápiás protokoll ajánlott. A CLL8 vizsgálat eredményei alapján a betegek 69%-a élt 5,9 év követés után FCR esetén. Az IGHV mutált esetekben hatékonysága kiemelkedő. Az FCR javallata a FCR300 klinikai vizsgálat eredményeire alapult, az átlagos reagálási arány (ORR) 95% volt, 72% komplett remisszióval, a medián progressziómentes túlélés (PFS) 6 évnek bizonyult. Az FCR protokoll kifejezett myelossuppresszív hatása és súlyos fertőzés kialakulásának jelentős rizikója miatt 65 éves kor feletti betegeknek nem ajánlandó.

Az FCR-rel kezelt betegek 34%-ában alakul ki grade 3-4 neutropenia, 25%-ukban grade 3-4 infekció. Ebben a beteg populációban a választandó kezelés a BR lehet.

Az ún. unfit betegek számára klorambucil-antiCD20 monoklonális ellenanyag kezelés ajánlható. Jelentős klinikai tapasztalat klorambucil-rituximab kombinációval van, azonban a CLL11 vizsgálat eredménye alapján az obinutuzumab-klorambucil ebben a kísérőbetegségekkel bíró betegcsoportban kedvezőbb progresszió mentes túlélést (PFS) és komplett remissziót eredményezett, a betegek egy részében MRD negativitás is megfigyelhető volt. Az átlagos túlélés közel azonos a két kezelést követően. Jelenleg tehát mindkét itt említett kombináció ajánlható idősebb betegeknek, akik kísérő betegségeik miatt FCR vagy BR kezelésre nem alkalmasak [9]. Ebben a betegcsoportban kedvező lehet a BTK gátló *ibrutinib* adása, mivel a klorambucil monoterápiával történő összehasonlító vizsgálatban a progresszió mentes túlélés lényegesen kedvezőbb *ibrutinib* kezelés esetén.

A fent felsorolt elsővonalbeli kemoimmunoterápiás kombinációk hatására az eddigi bizonyítékok alapján TP53/del(17p) eltérést hordozó CLL-es betegekben tartós betegség kontroll nem alakul ki. Ezen betegek kezelésében az első választandó terápia az *ibrutinib* monoterápia. Az *ibrutinib* oralisan alkalmazható szer, mely irreverzibilisen gátolja a Bruton tirozinkinázt (BTK), gátolva a sejt jelátviteli útvonalakat. A BTK a B sejt receptor jelátviteli komplex kulcsfontosságú molekulája, mely fontos szerepet játszik a malignus B sejtek túlélésében. Az *ibrutinib* első vonalban TP53mutáció/del(17p) státusz esetén alkalmazható. CLL-ben a terápiás dózisa 420mg/nap, folyamatosan alkalmazva. Ismert jelenség, hogy a kezelés megkezdése után a lymphocytosis fokozódik, gyakran több hónap szükséges a lymphocyták szám normalizálódásához [2].

A kifejezetten gyenge általános állapotú betegekben lehetséges csak klorambucil monoterápia, esetleg szteroid adása. AntiCD20 monoklonális ellenanyag monoterápia általában nem ajánlott.

Fenntartó kezelés nem ajánlott CLL-ben, ugyanis nincsenek rá adatok, hogy a progresszió mentes túlélés javulna.

A relabált/rezisztens CLL kezelése

A kezelések célja CLL-ben az életminőség javítása, az egyensúlyi fázisok megnyújtása, teljes gyógyulás ma még csak kivételes esetekben lehetséges. A terápiás válasz hosszát a betegség biológiai jellemzői, a választott terápia típusa döntően befolyásolja; ugyanaz a terápia jó prognosztikai alcsoportban sok éves remisszió

ót eredményez, míg nagy rizikójú esetekben lényegesen rövidebb. A terápiát közvetlenül meghatározó, prediktív tényezők között – első és többedik vonalban egyaránt – a TP53 gén funkcionális státusza (a 17-es kromoszóma FISH ill. a TP53 gén PCR vizsgálatával) a legfontosabb, ill. egyre inkább az IGHV mutáció státusza is. Ezek ismerete – a CLL első vonalbeli kezeléséhez hasonlatosan – segítenek a személyre szabott kezelés kiválasztásában, ezért ismeretük minden új kezelési vonal előtt lényeges. Miután az IGHV státusz a betegség lefolyása során nem változik, elegendő egy alkalommal meghatározni, míg a TP53 státusz változhat (a mutációk aránya a betegség előrehaladtával nő), így a genetikai vizsgálat minden új kezelési vonal előtt szükséges. Ezek a prognosztikai faktorok az immunkemoterápia hosszútávú eredményeinek megismerésével és az új típusú jelátvitel gátlók megjelenésével átkerültek a mindennapi gyakorlatba.

A jelenlegi definíció szerint relabált CLL-nek tekinthető, ha a beteg reagálása (teljes vagy részleges remisszió) legalább 6 hónapig fennáll; ennél rövidebb válasz esetén rezisztens betegségről beszélünk. A nyugodt periódust követő aktivitás első jeleinek – emelkedő lymphocytaszám, növekvő nyirokcsomók/lép, kialakuló anaemia, thrombopenia, autoimmun jelenségek – idején a kezelés megkezdésével várhatunk. A kezelés megkezdésének javallatai megfelelnek az első vonalbeli kezelésnél ajánlottakkal. A relapszus idején választandó terápiát az első remisszió időtartama, a beteg kora és általános állapota, a CLL klón TP53/del(17p) jellemzői, valamint a tervezett protokoll hatásának várható időtartama határozzák meg.

TP53 mutáció/del (17p) eltérést nem hordozó betegek kezelése

Ha a remisszió RFC kezelés után 3 évnél, egyéb immunkemoterápia (R-bendamustin, R-CVP, R-klorambucil stb.) esetén 1,5-2 évnél hosszabb, akkor az immunkemoterápia megismételhető, mely nyomán újabb egyensúly várható. Ennek tartóssága elsősorban IGHV mutáció pozitív CLL-ben várható, negatív esetekben a progresszió-mentes túlélés (PFS) rendszerint rövidül, RFC esetében mindössze 21 hónap, nagy rizikójú betegeknél még rövidebb. Az új citogenetikai eltérések és génmutációk megjelenése (klonális evolúció) elsősorban a genetikailag instabil IGHV mutáció negatív CLL sajátossága. Az FC alapú kezelések ismétlése különösen mutagénnek bizonyult, ezért nem javasolt.

Mindezek figyelembe vételével rövid remissziót követően nagy rizikójú betegségben lehetőség esetén jelátvitel gátló kezelés a korszerű választandó terápia a nagyobb hatékonyság és kisebb genotoxicitás miatt TP53 negatív esetben is. Ebben a betegcsoportban elsősorban az ibrutinib alkalmazásával vannak figyelemreméltó eredmények.

TP53/del (17p) eltéréssel rendelkező betegek kezelése

A másodlagos eltérések közül legnagyobb klinikai jelentőségű 17p deléciót és/vagy TP53 mutációt hordozó esetekben a p53 tumorsuppresszor gén funkciójának részleges vagy teljes kiesése, mely jelenség kemo-rezisztenciát eredményez. A CLL ezen legrosszabb kimenetelű ún. *ultra-high risk* csoportjában a túlélés hagyományos kemo(immuno)terápiával mindössze 2-3 év. Újabb klasszikus citotoxikus terápia a megmaradt haemopoiesis eltűnéséhez és a p53 mutáns klón előtérbe kerüléséhez vezet, így ellenjavallt. E területen hozott áttörést a B-sejt receptor jelátvitelét gátló ibrutinib (Bruton tirozinkináz gátló), idelalisib (PI3 kináz gátló), ill. a tumorsuppresszor BCL2 gátló venetoclax bevezetése, melyek TP53 mutáció okozta kemo-rezisztenciában is hatékonyak és ebben az indikációban a választandó terápiát jelentik. A választás szempontjai között fontos a kísérő betegségek figyelembe vétele, ennek értelmében választható ibrutinib vagy venetoclax. A klinikai vizsgálatok eredményei alapján hamarosan várható az igen hatékonyak bizonyuló rituximab-venetoclax kombináció megjelenése is ebben az indikációban.

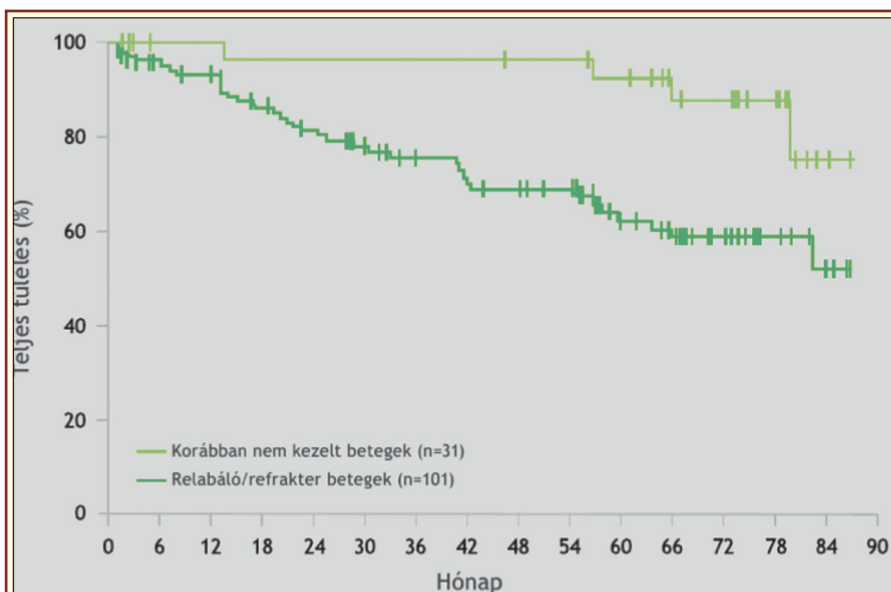
Jelátvitel gátlók: eredmények és a kezelés gyakorlati szempontjai

A jelátvitel gátlók közül a legnagyobb tapasztalat ibrutinibbel áll rendelkezésre. A CLL-ben 420 mg/nap dózisban alkalmazott ibrutinib a nyirokcsomókra/lépre lokalizált tumortömeg gyors, folyamatos csökkenéséhez vezet, melyet változó idejű perifériás lymphocytosis kísér [3].

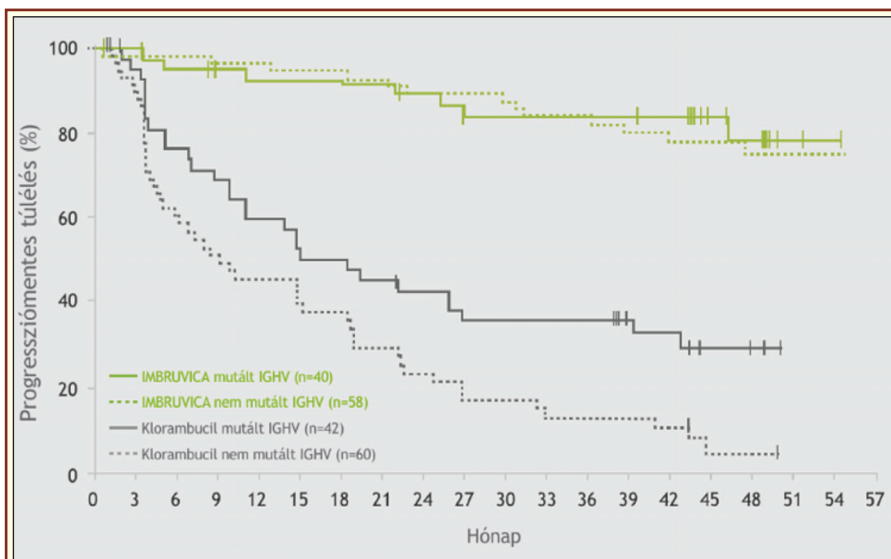
A RESONATE (PCYC 1112) fázis 3 vizsgálatban relabáló/refrakter CLL-es betegeket kezeltek ibrutinib monoterápiával. A teljes válaszadás aránya 90%-os volt, szemben az ofatumumab karon elért 25%-os eredménnyel. Szignifikáns különbséget lehetett kimutatni a teljes túlélésben is, a 12 hónapos OS 90,2% volt, szemben a standard karon észlelt 81,3%-kal ($p < 0,0001$). A jelentős különbség a 12 hónapos PFS-ben is megmutatkozott: 84% ill. 18% volt, az ibrutinib javára. Az ibrutinib az első olyan gyógyszer, mely nem csak a progressziómentes, de a teljes túlélésben is szignifikáns javulást eredményezett R/R CLL-ben. Az ibrutinibre adott terápiás válasz tartósnak és a prognosztikus faktoroktól (citogenetikai eltérések, rezisztens vagy előrehaladott betegség, valamint a megelőző terápiák száma) függetlennek bizonyult [7].

A RESONATE vizsgálat követési adatai alapján 3 évnél az ibrutinibbel kezelt relabáló/refrakter CLL/SLL betegek 59%-a progressziómentes (vs. 3% az ofatumumab karon kezelt betegek) [7].

A RESONATE 2 vizsgálatban 269, 65 évnél idősebb, kezeletlen CLL-es beteg a standard karon



2. ábra: PCYC-1102/1103 vizsgálat – teljes túlélés



3. ábra: Az IGHV mutációs státusz hatása a progresszió mentes túlélésre ibrutinib alkalmazásakor

klorambucil, a vizsgálati karon ibrutinib monoterápiát kapott. 18,4 hónapos medián követés után az ibrutinib szignifikánsan hosszabb PFS-t eredményezett, az ibrutinib karon még nem érték el, szemben a klorambucil karon tapasztalt 18,9 hónappal. Az ibrutinib a teljes válaszadásban is előnyt jelentett (86% vs. 35%). A becslő 24 hónapos teljes túlélésben a különbség, 98% vs. 85 % volt, mely statisztikailag szignifikánsnak bizonyult.

A 48 hónapos mediánkövetés után az ibrutinib szignifikánsan hosszabb PFS-t eredményezett, 86%-kal csökkentette a progresszió vagy a halálozás kockázatát a klorambucilhoz képest. 48 hónapnál a teljes túlélés 86% volt az ibrutinib és 76% a klorambucil karon [6].

A kiemelkedő eredmények tartósak bizonyultak. A fázis 1b/2 PCYC-1102/1103 vizsgálat 7 éves követésé-

ben 132 CLL/SLL-s (31 kezeletlen, 101 R/R) ibrutinib monoterápiával kezelt beteg terápiás eredményeit ismertetik. A betegek átlagéletkora 68 év, a megfigyelési időszak medián időtartama 67 hónap volt a kezeletlen és 39 hónap a kezelt betegek esetén. A teljes válaszadás 89% volt, 32%-os komplett remissziós aránnyal a kezeletlen és 10% a kezelt betegek esetén. 7 éves követéskor progressziómentes volt a terápia-naiv betegek 80%-a, a relabált betegek 32%-a, a becslő 7 éves túlélés a terápia-naiv betegeknél 72%-os, míg a relabált betegeknél 51%-os (2. ábra). A PFS kedvezőbb volt, ha az ibrutinibet korábban alkalmazták, tehát ha a megelőző terápiák száma kevesebb volt, mint 3 [8].

A RESONATE-2 vizsgálat hosszú távú eredményei jól szemléltetik, hogy az ibrutinib terápia mellett elérhető progressziómentes túlélés közel azonos a nem mutált IGHV státuszú és a mutált IGHV státuszú alcsoportok között [2] (3. ábra).

A kiemelkedő eredmények tartósak bizonyultak. A fázis 1b/2 PCYC-1102/1103 vizsgálat 7 éves követésében 132 CLL/SLL-s (31 kezeletlen, 101 R/R) ibrutinib monoterápiával kezelt beteg terápiás eredményeit ismertetik. A betegek átlagéletkora 68 év, a megfigyelési idő-

szak medián időtartama 67 hónap volt a kezeletlen és 39 hónap a kezelt betegek esetén. A teljes válaszadás 89% volt, 32%-os komplett remissziós aránnyal a kezeletlen és 10% a kezelt betegek esetén. 7 éves követéskor progressziómentes volt a terápia-naiv betegek 80%-a, a relabált betegek 32%-a. A PFS kedvezőbb volt, ha az ibrutinibet korábban alkalmazták, tehát ha a megelőző terápiák száma kevesebb volt, mint 3 [8].

A RESONATE-2 vizsgálat hosszú távú eredményei jól szemléltetik, hogy az ibrutinib terápia mellett elérhető progressziómentes túlélés közel azonos a nem mutált IGHV státuszú és a mutált IGHV státuszú alcsoportok között [2].

Az ibrutinib alkalmazása során észlelt mellékhatások döntő többsége enyhe vagy mérsékelt (grade 1-2), a betegek döntő többsége a gyógyszert jól tolerálja.

A mellékhatás profil szempontjából kedvező a napi egyszeri alkalmazás. A gyors felszívódás és elimináció miatt a gyógyszer csak rövid ideig marad a keringésben, ami tovább csökkenti a mellékhatások kialakulásának valószínűségét [1].

A biztonságosságra vonatkozó vizsgálatokban grade 3-4-es mellékhatást csak ritkán észleltek. A grade ≥ 3 infekciók gyakorisága nem nőtt a tradicionális kemoterápiához viszonyítva. További fontos megfigyelés, hogy a kezelés előrehaladtával a mellékhatások száma csökkent [16].

A terápiát rendszerint jól tolerálják a betegek, leggyakoribb mellékhatás hasmenés (átmeneti), izomgörcsök, köhögés. A thrombocyta funkció gátlás miatt suffúsiók keletkezhetnek, de a súlyos vérzéses szövődmény ritka. Warfarinnal együtt adása kontraindikált, egyéb véralvadást gátlók esetén fokozott körültekintés vagy dózisredukció szükséges. Ugyancsak ellenjavallt közepes-súlyos májlézió esetében. Műtétek, invazív beavatkozások előtt 5-7 nappal a szer átmenetileg elhagyandó. Az esetek 5-10%-ában, főként cardialis érintettségű betegeken kialakuló pitvarfibrilláció a BTK gátlás nem teljesen specifikus voltával függ össze; gyógyszeres kezeléssel vagy ablatióval rendszerint uralható, az ibrutinib elhagyására ritkán van szükség. Komoly kardiális érintettség esetében venetoclax a választandó szer.

Az ibrutinib haematológiai nemkívánatos hatásának részeként előfordul átmeneti neutropenia, thrombopenia mely a dózis csökkentésével reverzibilis; tartós citopénia esetén elsősorban myelodysplasia fennállására kell gondolnunk, mely az erősen előkezelt betegeknél nem ritka.

Az ibrutinib CYP3A enzim által történő metabolizmusa miatt sokféle gyógyszerrel lép interakcióba; mindez az időskorú, sokféle kezelésben részesülő CLL-es betegek esetében jelentős figyelmet és az interakciók individuális ellenőrzését indokolja. A klinikai gyakorlatban lényeges lehet a gombaellenes (azolok) szerekkel, antibiotikumokkal (makrolidek), antiarrhythmias szerekkel mutatott interakció. Ezekben az esetekben átmeneti dózis csökkentés vagy interakciót nem mutató gyógyszer választása javasolt.

Megfigyelések szerint a progresszió vagy toxicitás miatt megszakított B-sejt receptor gátló (ibrutinib vagy idelalisib) kezelést követően a betegek sikeresen kezelhetők egyéb terápiával. Egy multicentrikus, retrospektív analízisben az ibrutinib vagy az idelalisib abbahagyását követően a nem-kináz inhibitor terápiákra adott teljes válasz aránya (ORR) 40% volt. Az ibrutinib kezelés után alkalmazott idelalisibra a teljes terápiás válasz (ORR) érték 50%, az idelalisib-kezelést követő ibrutinibbel 77% volt. A BCR-gátlókra adott válasz hasonló volt, akár progresszió, akár toxicitás miatt függesztették fel a korábbi terápiát.

Az ibrutinib terápia megszakítása gyors relapushoz

vezet. 3-5 éves kezelés során a betegek együtödében ibrutinib rezisztencia fejlődhet ki, mely a válasz fokozatos csökkenésében, lassú tumortömeg növekedésben esetleg egy nyirokrégióban észlelhető progresszióban nyilvánul meg. Klinikailag észlelhető progresszió esetén BCL2 gátló venetoclaxszal az esetek 50-70%-ában a betegség jól kontrollálható és tartós egyensúly alakulhat ki [5].

Allogén őssejttranszplantáció

Korábban az allogén őssejtátültetés fő indikációja CLL-ben a fludarabin refrakter/ TP53 diszfunkciós betegség volt. A jelátvitel gátlók megjelenésével az indikáció kissé változott; jelenleg TP53 mutáns/progresszív CLL-ben akkor jön szóba, ha a betegség az egyik jelátvitel gátlóra rezisztenssé vált, de egy további még érzékeny [10]. Az indikáció felállítása az előnyök és hátrányok, szövődmények mérlegelésével, transzplantációs szakember bevonásával ill. a beteggel történt részletes megbeszélést követően kerülhet sor.

IRODALOM

1. Advani, R.H., Buggy, J.J., et al.: J Clin Oncol. 31(1), 88-94 (2013).
2. Barr, P.M., et al.: Haematologica. 103(9), 1502-1510 (2018).
3. Brown, J.R.: Blood 131(4), 379-386 (2018).
4. Burger, J.A., O'Brien, S.: Evolution of CLL treatment — from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. Nature reviews (2018). <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0037-8>
5. Davids, M.S.: Hematology 346-353 (2017).
6. Burger, J.A., Tedeschi, A., et al.: Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia. New England Journal of Medicine (2015). DOI: 10.1056/NEJoa1509388
7. Byrd, J.C., et al.: J Clin Oncol 35(15), 7510 (2017).
8. Byrd, J.C. et al.: Blood 132, 3133 (2018).
9. Eichhorst, B., et al.: Lancet Oncol. 17(7), 928-942 (2016).
10. Gribben, J.G.: Blood, 132(1), 31-39 (2018).
11. Hallek, M., Cheson, B.D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Ohner, H., et al.: Blood, 131(25), 2745-2760 (2018).
12. Hallek, M., Shanafelt, T.D., Eichhorst, B.: Lancet. 391(10129), 1524-1537 (2018).
13. Hendriks, R.W., Yuvaraj, S., et al.: Nat Rev Cancer. 14(4), 219-32 (2014).
14. Khan, W.N.: J Immunol. 188(7), 2933-5 (2012).
15. Mucsi, O., Nagy, Z.: Hungarian Oncology 60, 127-136 (2016).
16. O'Brien, S., Furman, R.R., Coutre, S., et al: Blood 131(17), 1910-1919 (2018).

BORBÉNYI Z., SIMINSZKY Z.: *The Hungarian Association of Experimental and Clinical Pharmacology awarded Janssen-Cilag's IMBRUVICA (ibrutinib) the prize of „Medicine of the Year 2018”*

Imbruvica (ibrutinib) is an orally administered, highly potent, selective, and irreversible small-molecule inhibitor of Bruton-tyrosin kinase (BTK). Ibrutinib is a „first-in-class” BTK inhibitor, and was first approved by the European Medicines Agency on 23 October 2014, and it is currently approved for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL), mantle cell lymphoma (MCL) and Waldenström-

macroglobulinaemia WM). The recommended dose of ibrutinib for CLL and WM is 420 mg/day, for MCL it is 560 mg/day. The B cell receptor (BCR) pathway regulates multiple cellular processes (such as proliferation, differentiation, and apoptosis) that are essential for the functioning and survival of both normal and malignant B cells. In B cell malignancies, such as CLL, aberrant BCR signaling plays a critical

role in the pathogenesis of disease. CLL remains the most common adult leukemia in Western countries. Results from the randomized, multi-center, phase 3 RESONATE trial acted as confirmation for the accelerated approval of Imbruvica. Presented clinical data prove that ibrutinib provides long-term progression free and overall survival benefit for many patients suffering from B-cell malignancies.

¹Szegedi Tudományegyetem, II.sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Hematológia Osztály, 6725

Szeged, Semmelweis u. 8.; egyetemi tanár; osztályvezető főorvos

²Janssen-Cilag Kft. 1123 Budapest, Nagyenyed u. 8-14.; orvosiigazgató

EM-23064

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság 2019. II. féléves szabadon választható továbbképzései

Tisztelt Kollégák!

Ezúton értesítem Önöket a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság **2019. II. féléves** szabadon választható továbbképzéseiről. A megyei szervezetekkel egyeztetve és együttműködve közösen szervezzük a továbbképzéseket, amelyek szakmai tartalmát az egyetemek gyógyszerésztudományi karai és/vagy a szakosztályok is támogatják. A továbbképzések kreditértéke 16 pont és tesztírással zárulnak. Kérjük, kövesse figyelemmel hírleveleinket és honlapunkat (www.mgyt.hu), ahol tájékozódhat továbbképzéseinkről. Szakasszisztenseknek 2019. II. félévében Miskolcon és Szombathelyen tartunk továbbképzést. Részükre a továbbképzés kreditértéke 10 pont.

November 9-én, Érden kerül megtartásra a Szemelvények a Terápiás tanácsadás területéről c. továbbképzés, mely 6 hallgatói pontot ad a résztvevők számára, s melyre szakasszisztensek is jelentkezhetnek (a kreditérték részükre 4 pont).

A továbbképzések abban az esetben, ha a részvételi létszám nem éri el a 30 főt, sajnos elmaradnak. Kérjük Önöket, hogy támogassák a szervezők és az előadók erőfeszítéseit, amellyel magas színvonalú gyakorlati ismeretek átadására törekszünk. Észrevételeit a továbbképzésekről megteheti a bacskey.ildiko@pharm.unideb.hu email címen.

Továbbképzéseinkről további információt nyújtunk az alábbi elérhetőségen: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, Polonyi Adrienn: tagdij@mgyt.hu.

Öszintén remélem, hogy részvételével támogatja a megyei MGYT szervezetek munkáját is, amelyet ezúton köszönök meg:

Bácskay Ildikó
továbbképzési titkárs

Tanfolyam általános adatai (helyszín, időpont, díj)	Előadó neve	Előadás címe
2019. szeptember 01.-2019.december 31. e-learning Tanfolyam díja: MGYT-tag ingyenes, nem MGYT tag 10.000 Ft	Tábi Tamás egyetemi docens	NSAID-ok biztonságos terápiája
	Szántó Sándor egyetemi docens	Sportsérülések kezelése
	Juhász Béla egyetemi docens Karácsonyi Zoltán ortopéd sebész	Mozgásszervi megbetegedések
Tanfolyam általános adatai (helyszín, időpont, díj)	Előadó neve	Előadás címe
2020. február 15. Sopron A tanfolyam díja: 14 500 Ft + 500 Ft pontjótáirás díj, nem MGYT tagok részére 20 000 Ft + 500 Ft pontjótáirás díj.	Prof. Székő Éva	Újdonságok a központi idegrendszerre ható szerek alkalmazása terén – antiepileptikumok, antidepresszánsok és antipszichotikumok helyes alkalmazásával összefüggő gyakorlati kérdések
	Tábi Tamás	Gastroenterológiai betegségek gyógyszeres kezelésének gyakorlati kérdései
	Alberti-Dér Ágnes	Fitoterápiás lehetőségek a központi idegrendszer, a gastroenterológiai és urológia területén
	Prof. Antal István	A gyógyszerforma felépítése, tulajdonságai és a készítmény alkalmazásának összefüggései – Technológia
Tanfolyam általános adatai (helyszín, időpont, díj)	Előadó neve	Előadás címe
2020. március 07. Zalaegerszeg A tanfolyam díja: 14 500 Ft + 500 Ft pontjótáirás díj, nem MGYT tagok részére 20 000 Ft + 500 Ft pontjótáirás díj.	Tábi Tamás	Inzulinok, inzulin analógok, GLP-1 agonisták. Az 1-es típusú diabétesz gyógyszeres terápiájának alapelvei. Speciális gyógyszerészeti szempontok a cukorbetegség kezelésében
	Benkő Ria	A diabétesz bőrgyógyászati és szemészeti szövődményeinek megelőzésével kapcsolatos tudnivalók
	Szálka Brigitta	Életmód - diéta. Mozgás szerepe a diabéteszes betegek kezelésében
	Ujhelyi Zoltán	A diabétesz kiegészítő terápiája
	Takács Géza	Újabb terápiás lehetőségek a 2-es típusú DM kezelésében

Várandósgondozásról 3.

A helyes vitamin-, nyomelem- és ásványianyag-bevitel a várandósoknál

Birinyi Péter¹, Horváth Adrienn²

Az egészséges életmód és a változatos étrend mellett, mely magában foglalja a napi rendszeres zöldség- és gyümölcsfogyasztást, szükséges lehet az evidenciákra alapuló, mértéktartó multivitamin szedésére is. Létfontosságú, hogy a gyógyszerész személyre szabott ajánlást tudjon nyújtani a gyógyszerterápiát felkereső várandós kismamáknak. Az alábbiakban ismertetésre kerülnek azok a vitaminok, nyomelemek, ásványi anyagok, melyek beviteléről valamilyen formában a kismamáknak gondoskodniuk kell a terhességük során.

A szakirodalmi adatok alapján a tervezett fogamzás előtt már 2 hónappal szükséges *magzatvédő vitamint* szedni, mely készítménynek tartalmaznia kell:

- 1,8 mg B₂ vitamint (riboflavin),
- 2,6-25 mg B₆ vitamint (piridoxin),
- 0,4-0,8 mg B₁₁ vitamint (folsav),
- 0,0026 mg B₁₂ vitamint (cianokobalamin),
- 0,1-0,2 mg jódot,
- 30 mg vasat és
- 220 mg Ω-3 zsírsavakat.

Ezt a „vitaminterápiát” legalább a várandósság 12. hetéig ajánlott folytatni. A fent említett multivitamin, a megfelelő koncentrációjú folát (folsav, kalcium-L-metilfolát), piridoxin és cianokobalamin tartalmánál fogva véd az MTHFR-gén (5,10-metilén-tetrahidrofolát-reduktáz enzim 677 C-T) esetlegesen korábban még nem manifesztálódó mutációjából/hibájából eredő homocisztein kumuláció ellen. A folát homocisztein csökkentő hatását a piridoxin és a cianokobalamin hatékonyan potenciózza, így 90%-os valószínűséggel elkerülhető a homocisztein magas vérszérum koncentrációjából adódó idegcső-záródási rendellenességek kialakulása (anencephalia, spina bifida cystica vagy aperta) az organogenezis során. Tehát kiemelten nagy hangsúllyal bír, hogy a fent nevezett vitaminokat a gyógyszerterápiát felkereső valamennyi várandós kismama, illetve valamennyi terhességet tervező nő számára kivétel nélkül ajánljuk [1, 5-7, 14-15].

Mivel vízben oldódó vitaminokról van szó, ezért nem fognak a szervezetben felhalmozódni, a felesleg vizelettel kiválasztódik. Továbbá, ezen vitaminok helyes adagolásával nagy valószínűséggel elkerülhető a folsavhiányos és a vashiányos anaemia, illetve a B₁₂-vitamin-hiányos anaemia kialakulása is [13].

A tudományos vizsgálatok szerint a magzatvédő vitaminok (B₆-, B₁₁-, B₁₂-vitamin) praekoncepcionális al-

A várandósgondozással kapcsolatos továbbképző sorozat első (Teratogén és fetotoxikus gyógyszerek) és második részét (Táplálkozási ajánlások várandósoknak) a Gyógyszerészet októberi számában [Gyógyszerészet 63, 601-608 (2019) és 63, 609-615 (2019)] közöltük.

kalmazása véd a vese- és szívfejlődési rendellenességek, valamint a végtaghiány kongenitális anomália kialakulásától is [7, 8].

A kombinált magzatvédő vitaminok közül az alábbiakat célszerű ajánlani (lásd I. táblázat):

- Elevit Complex 1., 2., 3.,
- Femibion 0., 1., 2.,
- Gravida filmtabletta,
- Ladeevit lágykapszula,
- Novalac prenatal kapszula.

Csak és kizárólag olyan készítményt ajánljunk várandósoknak, amelynek minőségét gyógyszerészként elfogadhatónak tartjuk. Bizonytalan eredetű táplálék-kiegészítőt semmilyen körülmények között ne javasoljunk!

Hogy melyiket válasszuk? Az összetételük figyelembevételével mindig személyre szabott döntést igényel.

A kombinált magzatvédő vitaminok nagy része a folátot folsav és kalcium-L-metilfolát formájában tartalmazza. A kalcium-L-metilfolát a folát olyan formája, melyet a szervezet közvetlenül, átalakítás nélkül hasznosítani tud. Így kedvezőbb a biohasznosulása.



Birinyi Péter 2005-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. PhD értekezését 2008-ban védte meg a Debreceni Egyetem Élettani Intézetében *summa cum laude* minősítéssel. Kutatási területe a szívelektrofiziológia. A doktori disszertációjában a Na⁺/Ca²⁺ csatorna szívmuszkulációban betöltött funkcióját írta le. 2009-ben sikeres szakvizsgát tett gyógyszerhatástanból. Jelenleg a Mikszáth Gyógyszertár személyi jogos gyógyszerterápiavezetője. A Magyar Vöröskereszt Budapest Fővárosi Szervezetének az elnöke. Gyógyszerészi hivatása során nagy hangsúlyt fektet a ritka betegségekben szenvedők folyamatos és biztonságos gyógyszerellátására (Wilson-kór, Dravet-szindróma, intersticiális cystitis, nephropathiás cystinosis, eosinophil oesophagitis stb.), melyet elsődlegesen a saját fejlesztésű magisztrális gyógyszerekkel biztosít.

I. táblázat

Kombinált magzatvédő vitaminok alkalmazásának javasolt ideje és összetétele

	Elevit Complex 1	Elevit Complex 2	Elevit Complex 3	Femibion 0	Femibion 1	Femibion 2	Gravida film-tabletta	Ladevit lágykapszula	Novolac prenatal kapszula
Alkalmazásának ideje	babatervezéstől a terhesség 12. hetének végéig	a terhesség 13. hetétől a baba születéséig	kifejezetten a szoptató édesanyák számára	babatervezés alatt	terhesség 13. hetéig	terhesség 13. hetétől és szoptatás alatt	terhesség és szoptatás alatt	babatervezéstől a szoptatásig	babatervezéstől a szoptatás végéig
Összetétele									
A-vitamin	770 µg	770,57 µg	1081 µg	-	-	-	688 µg (2000 NE)	-	-
B ₁ -vitamin	1,4 mg	1,4mg	1,4 mg		1,4 mg	1,4 mg	1,5 mg	1,4 mg	1,4 mg
B ₂ -vitamin	1,4 mg	1,4 mg	1,6 mg	1,4 mg	1,4 mg	1,4 mg	1,8 mg	1,6 mg	1,4 mg
Niacin	18 mg	18 mg	17 mg	-	12 mg	15 mg	20 mg	18 mg	18 mg
Pantoténsav	6 mg	6 mg	7 mg	-	6,0 mg	6,0 mg	10 mg	6 mg	6 mg
B ₆ -vitamin	1,9 mg	1,9 mg	2 mg	1,4 mg	1,9 mg	1,9 mg	2,6 mg	2 mg	1,9 mg
B ₁₂ -vitamin	2,6 µg	2,6 µg	2,8 µg	2,5 µg	4,5 µg	4,5 µg	2,6 µg	2,6 µg	2,6 µg
C-vitamin	85 mg	85 mg	60 mg	-	55 mg	55 mg	125 mg	80 mg	55 mg
D ₃ -vitamin	5 µg	5 µg	15 µg	20 µg	20 µg	20 µg	10 µg (400 NE)	-	5 µg
E-vitamin	10 mg	10 mg	6,7 mg	2,4 mg	4,8 mg	4,8 mg	12 mg (20 NE)	10 mg	15 mg
Biotin	30 µg	30 µg	35 µg	-	40 µg	40 µg	0,15 mg	50 µg	30 µg
Folsav	400 µg	200 µg	500 µg	400 µg	400 µg	200 µg	0,8 mg	400 µg	400 µg
Kalcium-L-metilfolát (Metafolin®)	451 µg	200 µg	-	416 µg	416 µg	208 µg	-	-	-
Kalcium	125 mg	-	120 mg	-	-	-	250 mg	-	-
Magnézium	100 mg	57 mg	-	-	-	75 mg	125 mg	75 mg	32 mg
Vas	14 mg	14mg	9 mg	-	10 mg	14 mg	30 mg	27 mg	14 mg
Réz	1 mg	1 mg	-	-	-	-	1,8 mg	1 mg	-
Jód	150 µg	150 µg	225 µg	150 µg	150 µg	150 µg	0,15 mg	200 µg	150 µg
Cink	11 mg	10 mg	10 mg	-	-	8,0 mg	15 mg	10 mg	11 mg
Mangán	2 mg	-	-	-	-	-	2 mg	1 mg	-
Szelén	60 µg	60 µg	55 µg	-	26 µg	30 µg	0,025 mg	60 µg	50 µg
Dokozahexaénsav (DHA)	-	200 mg	200 mg	-	-	200 mg	-	160 mg	210 mg
Eikozapenténsav (EPA)	-	80 mg	-	-	-	-	-	32 mg	-
Lutein	-	-	250 µg	-	-	9 mg	-	-	-
Béta-karotin	-	-	-	-	-	-	1200 µg (2000 NE)	-	-
K ₁ -vitamin	-	-	-	-	-	-	0,055 mg	-	-
Foszfor	-	-	-	-	-	-	96,8 mg	-	-
Kolin	-	-	-	-	130 mg	-	-	-	-

Abban az esetben, ha a terhességi anamnézisen velőcső záródási rendellenesség szerepelt, vagy a várandós a gyógyszeres terápiája során folát antagonistát kapott, akkor már praekonceptcionálisan is *emelt dózisú folát szubsztitúcióra* van szükség (6 mg/nap). A magas dózisú folát pótlását legalább az első trimeszter végéig fenn kell tartani, így nagyobb valószínűséggel védhető ki a velőcső záródási rendellenességek kialakulása [1, 5, 7, 8].

Bár a várandósgondozásnak korántsem része, mégis igen fontos megemlíteni, hogy folsavpótlást a férfiaknál hosszútávon nem ajánlott alkalmazni. Ugyanis az USA-ban végzett nagyszámú és széleskörű vizsgálatok bebizonyították, hogy azon férfiaknál, akik a standard dózisú folsavat (kb. 1 mg) szedték éveken keresztül, megnőtt a prosztaták gyakoriságának az előfordulása (placebo: 3,3%, standard dózisú folsavpótlás 10 éven keresztül: 9,7%) [5]. Ezért célszerű, a gyógyszerterápiát felkereső, folsavat vásárló férfibetegek figyelmét felhívni ezen vitamin-szubsztitúció veszélyeire. Természetesen, a szakorvos által javasolt, többek között az I.B.D. (colitis ulcerosa, Crohn-betegség) terápiát kiegészítő folsavpótlás nem mellőzhető [1].

Kiemelendő fontosságú, hogy a B₆ vitaminból (piridoxin) várandós kismamának napi 25 mg-nál nem szabad többet szednie huzamosabb időn keresztül, mert a terhesség során nagy adag piridoxin (akár már az 50 mg tartós adása is) az újszülöttnél piridoxindependencia szindrómát okozhat. Mivel a szüléssel a B₆ vitamin hirtelen megvonásra kerül az újszülött szervezetében, ezért epileptoid görcsrohamokkal kell számolni. Fontos, hogy erre valamennyi kismama figyelmét felhívjuk [7, 8].

A lábikra fájdalom a várandósok felének okoz főként éjjel és a 3. trimeszterben panaszt. Masszázzsal javíthat a gravida a már kialakult görcsös állapotot, hosszabb távon, prevencióként azonban kalcium pótlására alkalmas készítmény használata ajánlott.

A terhesség alatt a csontok kalcium tartalma jelentős mértékben csökkenhet. Ezért a várandós kismamának a vegyes táplálkozással, azaz a tej, tejtermékek, szójabab stb. fogyasztásával gondoskodnia kell a szükséges mennyiségű kalcium beviteléről is. Ezen étrendet indokolt esetben (fogak romlása, lábikra-görcs, csontritkulásra való családi hajlam) ki lehet egészíteni kalcium pótlására alkalmas gyógyszerkészítménnyel, melynek napi dózisa nem haladhatja meg az 1500 mg-ot. A nagy adagban bevitt kalcium ugyanis hypercalcaemiát okozhat. A hypercalcaemia egyrészt szedatív hatású, másrészt a vesét túlzott mértékben terheli, továbbá kalcium-oxalát típusú vesekőre hajlamosít. A túlzott mértékű kalcium bevitel csökkenti a vas és a cink felszívódását is. Ha a hypercalcaemia huzamosabb időn keresztül fennáll, akkor számítani kell az erős fetotoxikus hatással [1, 4, 7, 8].

A kalciumpótlás során előnyösebb a kalcium-karbonát

só helyett a vízoldékonyabb, nagyobb hatásfokkal felszívódó kalcium-citrát vagy kalcium-laktát sót tartalmazó gyógyszereket ajánlani. Ezen túlmenően a készítmények osztályozásánál további előnyt jelent a D₃-vitamin tartalom is, mert nagymértékben elősegíti az enterocyták kalcium felvételét a proximális vékonybélben.

Viszont D₃-vitamin tartalmú kombinált készítmény ajánlása esetén feltétlenül kérdezzük meg, hogy milyen egyéb vitamint vagy táplálék-kiegészítőt használ az állapotos. Vigyázzunk, hogy a napi ajánlott mennyiséget (2000 NE/nap) ne lépjük túl [1-3].

Kalcium szubsztitúcióra elsődlegesen választandó gyógyszerkészítmények:

– Citrokalcium 100 mg, 200 mg, 300 mg tabletta.

Kalcium szubsztitúcióra másodlagosan választandó gyógyszerkészítmények:

– Calcichew-D3 1000 mg/800 NE rágótabletta,

– Calcium-D-Sandoz 600 mg/ 400 NE pezsgőtabletta,

– Calcivid Extra-D filmtabletta.

Kalcium szubsztitúcióra harmadlagosan választandó gyógyszerkészítmények:

– Béres Calcium 500 mg filmtabletta,

– Calcicarb 700 mg tabletta,

– Calcium Pharmavit 500 mg pezsgőtabletta,

– Calcium-Sandoz+Vitamin C 1 000 mg pezsgőtabletta.

A várandós kismama napi 5500 NE A-vitaminnál, napi 9 mg bétakarotinnál többet tartósan nem fogyaszthat, mivel állatkísérletekben, több fajon, nagy adagok magzati fejlődési rendellenességet okoztak. Ezen kijelentés a fogamzóképes korban lévő, megfelelő fogamzásgátlásról nem gondoskodó nőkre is érvényes. A túladagolt A-vitamin hatására az embrió adott fejlődési szakaszában, elsősorban a központi idegrendszer, az arckoponya, a fülek, de a kardiovaszkuláris rendszer multiplex fejlődési rendellenessége is kialakulhat [1].

D₃-vitaminszükséglet a várandósság alatt

A legújabb kutatások alapján, a prekonceptcionális gondozás fontos részét kell, hogy képezze a terhességet megelőzően az élettani D₃-vitamin szérumszint elérése. A megfelelő D₃-vitaminszint értéke: 30-80 ng/ml vagy 75-200 nmol/l. Ezen ideális szérumérték eléréséhez, illetve fenntartásához a napi 600 NE D₃-vitamin bevitele kevés. Az elvárt D₃-vitaminszinthez legalább 2000 NE/nap D₃-vitamin pótlása szükséges. A helyes D₃-vitamin szubsztitúció azért fontos, mert az alacsony szérum D₃-vitaminszint és a kis születési súlyú újszülöttek között egyértelmű összefüggés van. Továbbá úgy találták, hogy a napi minimum 2000 NE D₃-vitamin bevitele véd a habituális vetéléstől, illetve immunmodulátor hatással is rendelkezik. Ezért a D₃-vitaminpótlás az autoimmun beteg (pl.: gyulladásos bélbetegségek) várandósok esetében kiemelten ajánlott. *A gyógyszerész feladata, hogy felhívja a*

gyulladásos bélbetegségben (colitis ulcerosa, Crohn-betegség) szenvedő kismama figyelmét arra, hogy a helyes D₃-vitamin szubsztitúció szerves részét kell képeznie a gyógyszeres kezelésének [1, 3, 15].

D₃-vitamin szubsztitúcióra alkalmas gyógyszerkészítmények:

- Vitamin D₃ Fresenius 1000 NE tabletta,
- Eurovit D-vitamin 2000 NE tabletta,
- Vitamin D₃ 3000 NE Bioextra lágy kapszula,
- Vitamin D₃ Pharma Patent 1000 NE filmtabletta.

C-vitaminszükséglet a várandósság alatt

A C-vitamin szokásos napi dózisa várandósok esetében is 100 mg. Nagyobb dózis alkalmazása egészséges kismamánál indokolatlan. Napi 500 mg-nál magasabb dózisu, rendszeres C-vitamin bevitele a magzatot károsan érintheti, születés után ugyanis a nagy dózisu C-vitamin hiányában az újszülött fogékonyabb lesz a fertőzésekre [7, 8].

Magnéziumszükséglet a várandósság alatt

A terhesség alatt a magnéziumszükséglet megnő, így magnéziumhiány alakulhat ki. Ezért a várandós számára ajánlhatunk étrendjének kiegészítéseként napi 250 mg magnéziumot, amelyet ajánlatos két részletben alkalmazni. Ebben az életszakaszban nagyobb mennyiség használata nem célszerű.

A következő néhány tünet együttes előfordulása magnéziumhiányra utalhat:

- idegesség, ingerlékenység, enyhe szorongás, átmeneti fáradtság, enyhébb alvászavar,
- a szorongás jeleként emésztőrendszeri görcs, vagy szívdobogásérzés (kardiális rendellenesség nélkül),
- izomgörcsök (lábikragörcs), zsibbadás.

Ha a várandós kalciumpótlást is alkalmaz, hívjuk fel a kismama figyelmét arra, hogy a kalcium és a magnézium készítményeit időben elválasztva használja. Az egy időben használt ásványi anyag szubsztitúció során ugyanis kompetitív módon gátolják egymás felszívódását a bélnyálkahártyán. Tehát egyszerre történő bevitelük nem célszerű.

Mivel a piridoxin elősegíti a magnézium felszívódását a bélnyálkahártyán, ezért érdemes a várandós-nak B₆-vitaminnal kombinált magnéziumkészítményt ajánlani. További előnyt jelent az abszorpcióban, ha a gyógyszer citrát-, orotát- vagy laktátos formájában tartalmazza a magnéziumot. Az oxid- és a karbonátok felszívódási indexe rosszabb [1, 5, 7, 8, 12]. Viszont az utolsó trimeszter elején célszerű áttérni a „B₆-vitamin mentes” magnézium pótló készítményekre, így biztosan el lehet kerülni a piridoxin-dependencia szindróma kialakulását. Érdemes tehát ilyen esetben a másodvonalbeli készítmények közül választani.

A szülés előtti hetekben (38. gesztációs hét után) pedig javasolt a magnézium szubsztitúció befejezése. Ugyanis a magnézium izomrelaxáló hatásánál fogva a szülés alatt a méhizom kontrakcióját gyengítheti [1, 5, 7, 8, 12].

Magnézium szubsztitúcióra elsődlegesen választandó gyógyszerkészítmények:

- Béres Magnézium 250 mg + B₆ filmtabletta,
- Magne B6 bevont tabletta,
- Magne B6 Extra bevont tabletta.

Magnézium szubsztitúcióra másodlagosan választandó gyógyszerkészítmények:

- Magnerot tabletta,
- Tabletta magnesii citrici 500 mg FoNo VII. Naturland,
- Magnesium-Sandoz 243 mg pezsgőtabletta.

Magnézium szubsztitúcióra harmadlagosan választandó gyógyszerkészítmények:

- Magnesium Pharmavit 250 mg pezsgőtabletta,
- Magnosolv granulátum.

Jód-szükséglet a várandósság alatt

Hazánk lakosságának közel 80%-a bizonyítottan jódhiányos. Ezen létfontosságú nyomelem hiánya a várandós kismamák spontán vetélésének kockázatát szignifikánsan emeli. Továbbá a terhesség időszakában a várandós kismamák jódigénye jelentős mértékben megnő. Ez a fiziológiás változás a magas ösztrogénszintnek köszönhető.

A várandós napi jód-szükséglete 0,1-0,3 mg között van. Ezt a volument a táplálékban lévő jód mennyisége a legtöbb esetben nem képes fedezni. Ezen túlmenően a dohányzó kismamák esetében a megnövekedett tiocianát szint jódhiányt okoz mind az anyában, mind pedig az embrióban/magzatban. A jódhiányos táplálkozás következtében a várandós kismamánál struma alakulhat ki, míg az embrió/magzat esetében fokozódik a halvaszületés, a kisgyermekkorai halálozás és a kongenitális pajzsmirigy elégtelenség kockázata. Ezért lényeges, hogy a várandós kismamák figyelmét felhívjuk a változatos étrend fontosságára, illetve ismertessük, hogy mely élelmiszerek fogyasztása segíti elő leginkább a megnövekedett jódigény pótlását.

Ezen élelmiszerek a következők lehetnek: jódozott só (a legjobb jód-pótlási lehetőség, a leghatékonyabb felszívódási indexszel rendelkezik az élelmiszerek között), citrom, spenót, tojás, sóska, saláta, körte, hagyma és uborka. A legnagyobb mennyiségben jódot a tengeri halak, a „tenger gyümölcsei” és a halolaj tartalmaz. Viszont a gyümölcsökben nagyon kevés a jód. A hazai étkezési szokások, illetve a Magyarországon kapható élelmiszerek jód-tartalmát figyelembe véve a felsorolt ételek ajánlása sokszor kevésnek bizonyulhat, ezért a gyógyszerésznek fel kell hívnia a várandós kis-

mama figyelmét arra, hogy melyek azok a vény nélkül kapható jódtartalmú készítmények, amelyek használatával a megnövekedett jódigényt pótolhatja. Pl.: Jodid, Jód Aqua. Ezen készítmények helyes adagolása: 0,1 mg-0,2 mg jódtartalom/nap. A gyógyszert mindig étkezés után, megfelelő mennyiségű folyadékkal, például fél pohár vízzel kell bevenni. Az expedálás során mindig kérdezzük meg, hogy szed-e valamilyen étrend-kiegészítőt vagy multivitamint a várandós kismama. Ugyanis ezen készítmények jódtartalmáról feltétlenül tájékozódniuk kell az adagolás helyes, terápiás célú megválasztása miatt. A nagyon nagy (mg-os tartományba eső) jódadagok alkalmazása a magzat és az újszülött pajzsmirigyének magas jóderzékenysége miatt a terhesség alatt kerülendő. A jódtartalom nagy adagban és tartósan adagolva strumát és hypothyreosist okozhat. Ezért mindig kérdezzük meg a várandós kismamát, hogy van-e valamilyen pajzsmirigy megbetegedése [6, 7, 8, 10-12].

Vasszükséglet a várandósság alatt

A terhesség alatt kialakuló élettani haemodilutio következtében az átlagos népességre érvényes meghatározástól eltérően adják meg az anaemia fogalmát. *Vér-szegénységről* akkor beszélünk, ha a haemoglobinszint a terhesség első felében és a 32. hete után 120 g/l alatti, valamint a 20-32. hetében 110 g/l alatt van. A fejlett világban a terhesség alatt jelentkező anaemia messzeemenően leggyakoribb oka a vashiány, amely a földrajzi és etnikai viszonyoktól, valamint a táplálkozási szokásoktól függően 15-30%-ban fordul elő. Az egész terhesség folyamán a magzat egészséges fejlődéséhez 1000-1200 mg vasra van szükség. Ezt a szükségletet az anyai vaskészlet, amely hozzávetőleg 300 mg vasat tartalmaz, képtelen fedezni, ezért a vasat pótolni kell a terhesség alatt. Tekintettel a kórkép gyakoriságára, a kedvezőtlen anyai és magzati hatásaira, a várandósgondozás egyik kiemelkedő kérdése a vashiány elkerülése. A vashiányos anaemia számos anyai és magzati szövődés kialakulását eredményezheti [7, 8].

Anyai szövődések: csökkent védekezőképesség, fokozott infekciós hajlam, rosszabb sebgyógyulási hajlam, a hormonháztartás felborulása.

Magzati szövődések: gyakoribb koraszülés, súlyosabb esetekben intrauterin retardatio, emelkedhet a perinatalis mortalitás.

Mivel valamennyi hazai forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező vaspótlásra szolgáló gyógyszer vényköteles, ezért ezen készítmények expedálása kizárólag orvosi javallatra történhet. A terhesek rutin-szerű (profilaktikus) vaspótlását az indokolja, hogy a reprodukcióban lévő nők többsége vashiányban szenved [7, 8].

Vaspótló készítményként az alábbiakat lehet alkalmazni:

- Ferlecit IV (nátrium-vas (III)-glükonát komplex), 12,5 mg vasat tartalmaz,
- Ferinject IV (vas(III)karboximaltóz) 50 mg vasat tartalmaz,
- Ferretab (vas(II)-fumarát) 50 mg vasat tartalmaz,
- Ferro-Gradumet filmtabletta (vas(II)-szulfát) 105 mg vasat tartalmaz,
- Ferrograd folic (vas(II)-szulfát, folsav), 105 mg vasat tartalmaz,
- Maltofer Fol (vas(III)-hidroxid-polimaltóz komplex), 100 mg vasat és 0,35 mg folsavat tartalmaz,
- Neo-Ferro Folgamma (vas(II)-szulfát, folsav), 37 mg vasat tartalmaz,
- Sorbifer Durules (vas(II)-szulfát), 100 mg vasat tartalmaz,
- Tardyferon Fol (vas(II)-szulfát, folsav) 80 mg vasat tartalmaz.

A vas szubsztitúció során az alábbi összefüggéseket tartsuk szem előtt:

- A vas a duodenum és a proximalis jejunum enterocytáin keresztül szívódik fel ferrovas (Fe^{2+}) formájában. Ezért célszerűbb a két vegyértékű vaskészítményekkel kezelni az anaemiát.
- A szakirodalom a vas(II)-szulfát használatát javasolja elsődlegesen.
- Napi 30-60 mg *per os* vaspótlás ajánlatos azoknak a várandósoknak, akiknek a vaskészletük normális, és 120-240 mg (terápiás adag) azoknak, akiknek vaskészletük csökkent.
- A vas felszívódását a C-vitamin elősegíti. Ezért minden vaspótló készítmény mellé ajánljunk a várandósok részére 50 mg C-vitamin-t is.
- A vaspótló készítmények számos esetben okozhatnak gyomorirritációt és székletretenciót. Ezért alacsony dózissal érdemes a terápiát kezdeni és csak igazolt anaemia esetén szabad a dózist emelni. Így csökkenthető az esetleges mellékhatások kialakulásának a kockázata.
- A vaspótló készítmény dózist friss laborlelet hiányában, rutinszerűen nem szabad emelni. Ugyanis számos esetben az alacsony dózisú vaspótlás is elégségesnek bizonyul. Hiszen a terhesség alatt az enterocyták vasszorbáló képessége illetve hasznosítása a csökkenő vaskészlet függvényében nő. Tehát a szervezetbe jutott vas nagyobb hányada fog hasznosulni.
- A kedvezőbb felszívódás érdekében a vaskészítményt étkezés előtt fél órával, éhgyomorra kell bevenni. Így az alacsony gyomor pH abszorpcióban betöltött szerepe hatékonyabban érvényesül.
- Ha a *per os* vaskészítéskor gyomor-bélrendszeri érintő mellékhatások jelentkeznek, akkor tanácsoljuk a várandós kismamának, hogy a napi adagot több kisebb részletben és lehetőség szerint étkezés után vegye be.
- A vas felszívódását jelentős mértékben befolyásolja

a gyomor pH értéke, ugyanis a vas a táplálék egyes összetevőivel oldhatatlan vegyületeket képez. A vassal képzett komplexek savi pH-n jobban oldódnak, a gyomorsósav javítja a felszívás esélyeit. Ennek tükröképeként gyomorsavhiányban a vasszívódás romlik, ezért igen fontos, hogy felhívjuk a várandós figyelmét arra, hogy az esetlegesen használt antacidát és a vaskészítményt néhány óra eltéréssel vegye be és soha ne együtt.

- A vas kedvezőbb biohasznosulása miatt törekedni kell arra, hogy a gyomorsósav mennyiségét csökkentő készítmények (antacidumok, PPI, H₂-antagonista) dózisát minél alacsonyabb szinten tartsuk, és a lehető legrövidebb ideig alkalmazzuk [3-5, 7-9].
- A vas felszívódását számos élelmiszer akadályozhatja, ilyen pl. a teában, vörösbortban megtalálható cörsav, vagy a gabonafélék korpájában megtalálható fitátok. A tea, kávé és tej, illetve további magas kalciumtartalmú ételek (sajt, kefir, joghurt stb.) jelentősen gátolják a vas biohasznosulását. Javasolni lehet viszont a vaskészítmények gyümölcslével történő bevételét. Egy tanulmány szerint a vas-szulfát felszívódása szignifikánsan jobb volt (5,7% vs 13,7%), ha azt tej helyett gyümölcslével vették be [16].

A vegetáriánus anya szükségszerű vitaminpótlása

A vegetáriánus étkezésnek öt irányzatát különböztetjük meg, annak függvényében, hogy mely élelmiszerek alkotják részét a tápláléknak.

- *Vegán*: szigorú vegetáriánus, kizárólag növényi eredetű táplálékok fogyasztását ismeri el.
- *Makrobiotikus*: az étrend gerincét teljes értékű gabonafélék alkotják, amelyek kiegészülnek zöldségfélékkel, hüvelyesekkel.
- *Lakto-vegetáriánus*: növényi eredetű élelmi-nyersanyagok mellett megengedi a tej és a tejtermékek fogyasztását.
- *Lakto - ovo vegetáriánus*: az étrend az előzőeken kívül tojás fogyasztásával is kiegészül.
- *Szemivegetáriánus*: a fogyasztható állati eredetű élelmi nyersanyagok köre bővül baromfi hússal és hallal.

A vegetáriánus várandós anya számára kellő energia- és tápanyagbevitelt eredményező táplálkozás esetén az újszülött születési súlya nem tér el a vegyesen táplálkozó anya újszülöttjének súlyától.

A vegetáriánus irányzatok közül a szakszerűen összeállított szemi-, illetve ovolakto vegetáriánus étrend lehet kielégítő. Előbbi az állati eredetű táplálékok közül tejtermékek és tojás mellett tartalmaz halat és baromfi húst is, míg az utóbbi csak tejtermékeket és tojást.

Szigorú vegetáriánus (csak növényi) táplálkozás számos kockázattal jár a magzat fejlődésére és az anya

egészségi állapotára is, ezért a várandósság alatt azt semmiképpen nem ajánlott folytatni! Erre fel kell hívni a várandós figyelmét!

Bizonyos tápanyagok: fehérje, kalcium, vas, cink, B₆-vitamin, B₁₂-vitamin, D-vitamin hiányos bevétele elsősorban a magzat nem megfelelő testi fejlődéséhez, vérszegénységhez, illetve az anyánál felszívódási zavarokhoz, csonttritkuláshoz vezethet [14, 15].

Ha a leendő anya a várandósság alatt is ragaszkodik ahhoz, hogy vegetáriánus táplálkozást kövessen, akkor különös figyelmet kell fordítani azoknak a tápanyagoknak (D-vitamin, B₁₂-vitamin, kalcium, vas, cink) a kellő ellátottságára, amelyekben hiányos lehet az étrend. Ezért a vérkép rendszeres ellenőrzésére is nagyobb hangsúlyt kell fektetni [14, 15].

A tejterméket és tojást tartalmazó, jól összeállított étrend esetén aminosav hiánnyal nem kell számolni. Vegán táplálkozás esetében viszont izoleucin-hiány kialakulhat.

Szigorú növényi étrendben nincs olyan táplálék, amely hasznosuló, megbízható formában tartalmazna B₁₂-vitamint. Ezért a vegetáriánusoknál jóval gyakrabban fordul elő a B₁₂-vitamin-hiány és a megaloblastos anaemia.

A vegetáriánus várandós nők étrendjét a korábban említett módon minden esetben ki kell egészíteni a helyes ásványianyag-, nyomelem- és vitaminpótlással is, ahol az elsődlegesen választandó készítmények a terhes multivitaminok [14, 15].

Élvezeti szerek káros hatásai

A gyógyszerésznek szükség szerint fel kell hívnia a várandós nő figyelmét a dohányzás, a kábítószer- és az alkoholfogyasztás magzati fejlődést károsító hatására. Továbbá tájékoztatni kell a kismamát a dohányzás, a kábítószer- és az alkoholfogyasztásról történő leszokást támogató programokról.

A nikotin vasoconstrictiót okozó hatása miatt csökken az uteroplacentáris keringés. A dohányzó nők cigarettafogyasztásával arányos a magzati sorvadás előfordulása és súlyossága, melynek következtében koraszüléssel, alacsony születési súllyal és fejlődési rendellenességekkel kell számolni. A dohányzás növeli a születendő gyermek allergiára való hajlamát is [7, 8]. A fentiek alapján a dohányzást már a fogamzást megelőzően legalább három hónappal abba kell hagyni, és ezt fenn kell tartani a várandósság és a szoptatás ideje alatt is. A kismama és a csecsemő közvetlen környezetében senki se dohányozzon!

A terhesség alatti jelentős alkoholfogyasztás magzati fejlődési rendellenességet (embryo- et fetopathia alcoholica) és alacsony születési súlyt okozhat, ezért terhesség alatt teljes absztinencia javasolt. Napi 20-80 g-nál több alkohol fogyasztása nagy valószínűséggel magzati teratogén ártalomhoz, retardációhoz vezethet.

Az alacsony születési súly, a fiziológiásnál kevesebb nephron-szám kialakulásának veszélyét hordozza, amely megnöveli a hipertónia és a II. típusú diabétesz kialakulásának kockázatát [7, 8].

A várandósság során kerülni kell a túlzott mértékű feketekávé és zöldtea fogyasztását is. Mindkét élvezeti szer kóros tartományba emelheti az embrió szívfrekvenciáját. Egyes üdítőitalok (kóla-félék) és a kávé fogyasztása gátolja a kalcium felszívódását és hasznosulását a szervezetben. A koffein gátolja a vas felszívódását is. Ezért a kismamának napi egy csésze kávénál többet nem ajánlott elfogyasztani. Egy csésze kávé, tea vagy egy pohár kóla még nem okoz nyugtalanságot, alvászavarokat. Fogyasztásuk esetén tanácsos ügyelni a megfelelő mennyiségű folyadék bevitelére, hiszen a koffeinnek vizelethajtó hatása is van [7, 8].

A magzatba átjut a koffein, s mivel azt az ő szervezete sokkal lassabban választja ki mint a felnőtteké, ezért az újszülöttnél enyhe elvonási tüneteket (síróság, nyugtosság, nyugtalanság, ingerlékenység) okozhat. Ezzel a rendszeres, mindennapi kávéfogyasztás esetén kell számolni.

A kinintartalmú üdítők méhkontrakciókat okozó hatásuk miatt nagy mennyiségben történő fogyasztása kerülendő. Természetesen egy-két pohár tonik elfogyasztása veszélytelennek minősül [7, 8].

IRODALOM

1. Briggs, G.G., Freeman, R.K.: Drugs in pregnancy and lactation. 3rd ed. Williams and Wilkins, Baltimore (1990). – 2. Gyires K., Fürst Zs.: A farmakológia alapjai. Medicina Kiadó

(2011). – 3. Gyógyszer kódex. UBM Medica (2011) – 4. Kleinebrecht, J., Franz, J., Windorfer, A.: Gyógyszeres kezelés terhességben és szoptatás alatt. Golden Book Kiadó, Budapest (1999). – 5. Martindale, W.: The Extra Pharmacopoeia. 32 th ed., Edited by K. Parfitt. The Pharmaceutical Press, London (1999). – 6. Nőgyógyászati útmutató. Kiklinai Irányelvek Kézikönyve. Medition Kiadó (2006). – 7. Papp Z.: A szülészeti-nőgyógyászati tankönyve. Semmelweis Kiadó (2009). – 8. Papp Z.: Szülészeti-nőgyógyászati protokoll. Golden Book Kiadó. Budapest (1999). – 9. Kilip, S., Bennett, J.M.: Vashiányos vérszegénység. Orvostovábbképző Sz., 14(11), 79-87 (2007). – 10. Soós Gy.: Gyógyszerészi gondozás. Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság (2004). – 11. Török J.: Gyógyszerutilizáció terhesség alatt: a gyógyszerész szerepe, felelőssége. Gyógyszerészet 48, 139-145 (2004). – 12. Török J.: Középpontban a nők. Galenus Kiadó (2010). – 13. Vízi E. Sz.: Humán farmakológia. Medicina (1997). – 14. Táplálkozási ajánlások várandós és szoptató anyáknak. (Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja) – 15. German National Consensus Recommendations on Nutrition and Lifestyle in Pregnancy by the Healthy Start – Young Family Network. Annals of Nutrition and Metabolism; 2013 Sept – 16. Abrams, S.A. et al.: Pediatr Res. 39(1), 171-175 (1996).

Birinyi P., Horváth A.: *The correct use of vitamins, trace elements and minerals in pregnant women*

In addition to a healthy lifestyle and a varied diet that involves daily consumption of vegetables and fruits, you may also need to take some multivitamin based on evidence. It is vital that the pharmacist is able to provide personalized advice to pregnant women who visit the pharmacy. They will be introducing vitamins, trace elements and minerals, which women can provide for pregnancy period in some wise.

¹Mikszáth Gyógyszertár, Budapest Mikszáth Kálmán tér 4. – 1088

²Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Farmakognózi Intézet Pécs, Rókus u. 2. – 7624

FELHÍVÁS ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA ELŐFIZETÉSRE

Tájékoztatjuk kedves Kollégáinkat, hogy

- az Acta Pharmaceutica Hungarica c. folyóiratra 2019-től angol nyelven jelenik meg és a 2019. 01. számtól folyamatos számozással on-line is elérhetővé vált a www.aph-hsps.hu honlapon.
- A 2019-ben előfizetéssel rendelkezők a 2020. évre vonatkozó számlát előreláthatólag január közepéig megkapják,
- az Acta Pharmaceutica Hungarica c. folyóirat 2020. évi előfizetési díja 6000 Ft + 5% áfa, egy példány ára: 1500 Ft + 5% áfa.

Előfizetési igényeiket Polonyi Adrienn részére küldjék meg (e-mail: tagdij@mgyt.hu, tel.: [06-1] 483-1465; levelezési cím: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

A klinikai gyógyszerészi szolgálat bevezetése egy krónikus belgyógyászati osztályon

Juhász Klaudia, Gyalai Boglárka, Bor Andrea, Süle András

Bevezetés

A krónikus belgyógyászati osztályok a különböző mértékben segítségnyújtást igénylő, többnyire idős betegek szakellátását, gyógykezelését végzik, általában hosszú időn keresztül. Az időskor farmakoterápiája beteg- és gyógyszerbiztonsági szempontból is sajátos szemléletet kíván az egészségügyi szakemberektől, hiszen számos esetben az idősök eltérő módon, illetve mértékben reagálnak a gyógyszeres terápiákra, nem ritkán paradox hatások megjelenésének rizikójával. Az életkor előrehaladtával egyre gyakoribb a krónikus betegségek, társbetegségek előfordulása és a kapcsolódó magas gyógyszerfogyasztás és polifarmácia jelensége is. A legtöbb nemzetközi tanulmány szerint mindez fokozott rizikót hordoz magában, későbbi vagy akár azonnali nem kívánt eseményekhez vezet. Az Egészségügyi Világszervezet kiemelten kezeli a komorbid betegségekben szenvedők gyógyszerbiztonságát, mert ezeknél a betegeknél a nem kívánatos események előfordulása gyakrabban okozhat károsodást. Nem elhanyagolható továbbá a potenciálisan nem megfelelő vagy magas kockázatú készítmények orvos általi előírása, ami a mellékhatások jellege (elesési rizikót növelő nyugtatók, altatók stb.) okán nagyobb rizikót hordoz. Az idősök megváltozott élettani paraméterei (szervi diszfunkciók, megváltozott megoszlási térfogatok, felszívódási zavarok stb.) is befolyásolják a gyógyszerek farmakokinetikai és farmakodinámiai paramétereit. A gyógyszerek kezdeti beállítása során megnehezíti a dózis kiválasztást, hogy számos készítménynél hiányzik az idősekre vonatkozó klinikai gyógyszervizsgálati adat – az egyébként 2014-től kötelező direktívával szemben [1–4].

A számos kihívás, ami az idős betegek megfelelő gyógyszeres terápiájához, gyógyszerelési alkalmazásához köthető, megköveteli a speciális geriátriai szaktudást [1]. A klinikai gyógyszerészek tevékenységük révén rendelkeznek megfelelő farmakológiai, toxikológiai és terápiás ismerettel, amellyel az egészségügyben dolgozókkal (orvos, ápoló stb.) együttműködésben hozzájárulnak a betegek eredményes kezeléséhez [2]. Ezen felül kimutatták, hogy a klinikai gyógyszerészi szolgálat csökkenti a mortalitást és a költségeket [7, 8]. Munkájuk nagy részében közvetlenül a betegágy mellett tevékenykednek, továbbá megszerezve a geriátriai szak-

tudást, jól integrálódhatnak a betegellátás ezen területébe, segítve az időskori ellátás fejlődését [3]. Hazánkban krónikus belgyógyászati osztályon lévő klinikai gyógyszerészi szolgálat elsőként a Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézetben került kialakításra. Az osztály profiljából adódóan hosszabb az ápolási idő, így lehetőség nyílik az idős betegek hosszabb távú követésére és gondozására, valamint a polifarmácia csökkentésére is.

Jelen közlemény célja bemutatni a krónikus belgyógyászati osztályon a klinikai gyógyszerészet bevezetésének gyakorlatát, kezdeti lépéseit és eredményeit a megfelelő gyógyszeres kezelés előmozdítása és az idős betegek gyógyszerbiztonsági problémáinak megoldása érdekében.

Kockázatot jelentő hatóanyagok azonosítása

Az osztályon 225 beteg bevonásával készült egy hét hónapra (2018. július – 2019. január) kiterjedő felmérés, amelyben a krónikusan szedett gyógyszerek vizsgálatára került sor [4]. A felmérés célja a gyógyszerészi beavatkozási pontok azonosítása volt, a polifarmácia csökkentése és a potenciálisan veszélyes hatóanyagok kiszűrése érdekében. Ha a polifarmáciát több, mint 5 gyógyszer szedése mentén definiáljuk [5], a krónikus gyógyszereszedő betegek 72%-a elérte vagy meghaladta ezt a határértéket. A női betegek átlagéletkora (82,5 év) szignifikánsan magasabbnak adódott a férfiakénál (73,4 év). A betegeknek leggyakrabban előírt gyógy-



Juhász Klaudia 2016-ban szerzett gyógyszerészi diplomát a Semmelweis Egyetemen. 2019-ben Kórházi-klinikai szakgyógyszerészeti szakvizsgát tett. Jelenleg a Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás, valamint Belgyógyászati osztályain dolgozik. Korábban a Krónikus Belgyógyászati osztályon foglalkozott a geriátriai betegek gyógyszerészi gondozásával. Emellett az egyetem Egészségtudományi Karán részt vesz az alap- és mesterképzésben részt vevők gyógyszerstanhoz kapcsolódó oktatásában. 2019-ben elnyerte „Az idős betegek gyógyszerészi gondozása, a polifarmácia csökkentésére irányuló lehetőségek és tapasztalatok a fekvő betegellátásban” című dolgozata az „Év gyógyszerésze” pályázat első helyét.

szerek a kardiovaszkuláris (34%), a központi idegrendszeri (25%) és tápcsatorna-anyagcserére (22%) ható ATC kódolás szerinti csoportokba tartoztak. Az előírt gyógyszerek vezető indikációi között találjuk a magas vérnyomást, a szívelégtelenséget, a különböző neurológiai és pszichés eredetű betegségeket (inszomnia, demencia, Parkinson-kór). A kutatás célkitűzése volt, hogy az idősok gyógyszerelésében jelenlévő kockázatos hatóanyagokat azonosítsa az EU(7)-PIM lista alapján. Ez az idősok gyógyszerelését segítő potenciálisan veszélyes hatóanyagokat tartalmazó egyik legátfogóbb módszertan, melynek eredményeiből kiemelendő, hogy az első négy leggyakrabban alkalmazott készítmény (pantoprazol (40,4%); alprazolám (30,7%); famotidin (21,8%); tramadol (10,2%)) közül csupán a tramadol nem szerepel az EU(7)-PIM listán! A potenciálisan rizikósnek tekintendő, a vizsgált osztályon előírt gyógyszerek a teljes gyógyszeralkalmazás 32%-át tették ki. Az EU(7)-PIM listán legalább egy kockázatos hatóanyag 67 betegnél, azaz a betegek közel 30%-ánál szerepelt. Kiemelkedő, hogy a kockázatos hatóanyagot szedő betegek közel 80%-a 70 év feletti életkorú. Megfigyelhető az anxiolitikus-szedatohipnotikus hatású hatóanyagok túlzóan magas aránya: a korábban említett hosszú felezési idejű alprazolám (30,7%), a rövid felezési idejű klonazepam és midazolám (8,9%), míg az altatók esetében az új típusú, „Z” szerek közül a zolpidem (7,5%) és a zopiklon (7,5%) fordult elő. Felfedezhető, hogy bár a geriátriai betegeknek a D-vitamin hiány gyakori, mégis a szupplementációs céllal előírt D-vitamin készítmény meglehetősen ritkán fordult elő (4,4%) [4].

„Deprescribing”

A retrospektív kutatás eredménye nyomán, a polifarmácia csökkentése érdekében, a protonpumpa-gátlók használatának csökkentését tűztük ki célul. A gyomor kémhatását a protonpumpa-inhibitorok tovább növelik [6]. Ismert, hogy hosszabb távon alacsony B_{12} - (Odds Ratio-OR:1,58-1,73) és magnéziumszintet (OR:1,36-2,93) okoznak, a csonttörések és a pneumónia (OR:1,16-1,92) kockázata megnövekszik, valamint *Clostridium difficile* (OR:1,2-3,5) fertőzésre hajlamosít. Utóbbi kockázata különösen az antibiotikum szedőknél nagyobb [7]. Lehetségesnek tűnik, hogy egy krónikus PPI szedő betegnél a vaskészítmények felszívódása is romlik [8].

A csökkentés során a kanadai „deprescribing” irányelv és algoritmust használtunk fel (deprescribing.org). A betegek közül beválogatásra kerültek az emelt dózist (napi 80 mg-ot) használók. Ez öt beteget jelentett, akik mindannyian több mint 3 hónapon túl alkalmazták ebben a dózisban. Az indikációk a kórlap alapján kerültek rögzítésre, illetve az elektronikus medikai rendszerben (e-Medsolution) szűrésre.

Következő lépésben a betegek jelenlegi tüneteinek értékelése történt meg, részint beteginterjúk formájában, részint pedig – a betegek kognitív állapotára tekintettel – egyes esetekben az ápolók, illetve hozzátartozók szubjektív értékelésére támaszkodva. A többségükönél az elmondások alapján nem fordult elő a gyógyszerrel kapcsolatos panaszuk fél éven belül. Két beteg rendszeres gyógyszeres (NSAID) fájdalomcsillapításban részesült, négy beteg antikoaguláns vagy trombocita aggregációt gátló készítmény szedésére szorult. A „deprescribing” protokoll csökkentett dózist (40 mg-ot) javasolt.

A legnehezebb feladatnak a szokásos gyógyszerelési protokollok megkérdőjelezése bizonyult. Sokat segített a kezelőorvosokkal fennálló napi kapcsolat és a tünetek folyamatos gyógyszerészi követése, monitorozása. A gyógyszerészi intervenciók elfogadása, mindezek nyomán, gyakorlatilag 100%-os volt. A protokoll értelmében az intervenciót követő 4. és 12. héten újraértékelésre került a csökkentett dózis: egyik betegnél sem volt tapasztalható visszatérő vagy erősödő tünet. Az ezt követő időszakban egyes betegeknél a *deprescribing* folytatása során újabb csökkentésre, esetlegesen a terápia leállítására kerülhetett sor. Az állandó gyógyszerészi jelenlétnek köszönhetően a későbbiekben már nemcsak az osztályon korábban megtalálható, hanem az újonnan bekerülő betegek esetében is azonnal követhetővé vált a terápia. Számos eset mutatott rá, hogy az intenzív osztályos kezelés során stressz ulcus profilaxis indikációval napi 2x40 mg protonpumpa-gátló terápiában részesülő betegek, egyéb javallat hiányában is változatlan dózisban kapták ugyanezen terápiát az aktív és krónikus fekvőbeteg-ellátó osztályokon is.

A *depriscrining* folyamat követése egy speciálisan erre a célra összeállított adatlapon történik, mely tartalmazza a beteg azonosítására szolgáló adatokat, az alkalmazott protonpumpa-gátló készítmény adatait (hatóanyag, dózis, adagolási intervallum) és az indikációt. Rákérdez arra, hogy történt-e szakorvosi vizsgálat, rendelkezik-e vérzési rizikóval, van-e refluxot okozó gyógyszerre jelenleg, van-e jelenlegi vagy korábbi tünete. Tartalmazza a gyógyszerészi intervenció jellegét, utókövetést, értékelést a 4. és a 12. héten, továbbá a felülvizsgálat következő időpontját. Az utókövetési rész segítségével a gyógyszerészek ellenőrizhetik a betegek alarm tüneteit, megfelelő tanáccsal tudnak szolgálni. A módszertan a betegadherencia-fokozás érdekében kiegészült egy betegemlékeztető kártyával, amiből a beteg tanácsokat kap az egyéb kiegészítő kezelésekről, továbbá figyelmeztet arra, hogy milyen tünetek esetén forduljon a beteg orvoshoz. A folyamat szerencsés kiterjesztését jelenthetné a kórházi ellátásból elbocsátott betegek közforgalmú gyógyszerészi továbbgondozása, melynek során a beteg közvetlen környezetében található gyógyszerértékesítő – a háziorvosokkal együttműködésben – további lehetőségek adódnának a terápiás adherencia fokozására.

A gyógyszeres terápia egyeztetésének gyakorlati megvalósítása

A szakirodalom a gyógyszerelés biztonságát hatékonyan javító tevékenységnek találja a beteggel való gyógyszeres terápia egyeztetését [15, 16]. A program helyszínéül szolgáló fekvőbeteg-ellátó osztályokon mindez klinikai gyógyszerész vezetésével, gyógyszerértári szakdolgozók bevonásával valósult meg. Az állandó gyógyszerészi jelenlét lehetőséget ad arra, hogy a betegfelvételtől számítva 24 órán belül (hétvége esetén 72 óra múlva) a gyógyszerész a beteg gyógyszeranamnézisét áttekintse és értékelje. Az osztály profiljából adódóan ott hosszabb ápolási időt igénylő betegek kapnak elhelyezést, ezért kiemelten fontos, hogy az eddig szedett vagy az aktív kórházi kezelés során beállított gyógyszerekről megfelelő információ álljon rendelkezésünkre. A vizsgált intézményben korábban használt gyógyszeranamnézis-felvételi lap egészült ki – klinikai gyógyszerészi javaslatra – egy laboratóriumi eredményeket is tartalmazó résszel, valamint egy, a terápia követését lehetővé tevő szegmessel, ami tartalmazza az esetlegesen feltárt problémák megnevezését, dátumát, valamint a további monitorozási és követési tervet. A dokumentáció kockázatértékelő résszel zárul, ami a fokozott figyelmet igénylő betegek azonosításához használható (1. ábra).

A gyógyszeranamnézis felvételének megbízhatóságát nagyban tudja fokozni, ha az idős betegek hozzátartozóival is lehetőség nyílik a konzultációra. Az interjú során az étrend-kiegészítőkre és vény nélküli gyógyszerekre is szükséges rákérdezni, hiszen nem ritkák az olyan esetek, melynek során a hozzátartozók vény nélkül kapható gyógyszereket hoznak terápiás javallat nélkül a betegeknek.

Ha:

- warfarin/acenokumarol/ inj. véralv. gát.
- biszfoszfonát
- H.pylori
- CDI fertőzés/rizikó
- non compliance
- szteroid inhalátor
- kr.vese/májelégtelenség
- PIM lista:(db)
- polifarmácia (több mint 5 gysz.):
- nyelési nehezítettség
- katéter
- szűk terápiás indexű gyógyszer:.....

1. ábra: Fokozott figyelmet igénylő betegek kockázat értékelése a gyógyszeranamnézis felvétele során

A gyógyszerbiztonság növelése és a polifarmácia csökkentésének egyéb eszközei

A biztonságosság növelése céljából a vizsgált osztályon bevezetésre került a betegre szabott egyedi gyógyszerelés is, így a gyógyszerek előírásától azok alkalmazásáig teljes egészében követhetővé vált a terápia. A decentralizált, betegre szabott manuális gyógyszerosztás kialakítása során a betegdokumentáció gyógyszerészi áttekintése lehetőséget ad a gyógyszeres terápia felügyeletre (interakció figyelés, polifarmácia észlelése stb.) és a klasszikus hibák kiküszöbölésére: a hiányzó dózisok pontosítása, lemaradt hatóanyagok, antibiotikus terápiák követése, megfelelő helyettesíthetőség, gyógyszerek megfelelő napszakban adása, megfelelő hatóanyagváltás stb.

Gyógyszerész segítségével történik a krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők (COPD) magas szintű terápiás felügyelete is. A farmakoterápia hatásfokát a beteg adherenciáját biztosítandó, a helyes inhalátor technika alkalmazása is ellenőrzésre kerül, minden egyes kiadott inhalátor esetében. Ha szükséges, próbaeszköz segítségével a beteg oktatása, betanítása is megtörténik.

A polifarmácia csökkentése céljából, illetve a kockázatos hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek (PIM) azonosítására a korábbiakban már tárgyalt EU(7)-PIM módszertanon túl a START-STOPP módszertan is bevezetésre került. Ennek része a kezelőorvosokat a megfelelő terápiára figyelmeztető gyógyszerészi támogatás (START: *Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*), illetve az idős betegek számára felírt vények gyógyszerészek által végzett áttekintése is (STOPP: *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*).

Hat további általános kérdést érdemes figyelembe venni a terápia értékelésénél a polifarmácia csökkentése érdekében [9]:

1. Javult-e a betegség, a kezelés továbbra is javasolt?
2. Az előírtaknak megfelelően alkalmazzák a kezelést?
3. Mely gyógyszerek kockázata nagyobb, mint az előnye?
4. Melyik gyógyszer okoz jelenleg mellékhatást?
5. Található-e klinikailag releváns interakció?
6. Szükséges-e változtatni a dózison, az adagolási módon vagy a gyógyszer formáján?

Antibiotikumok használata idős betegeknél

Nemcsak a krónikusan szedett gyógyszerek, de az antibiotikumok megfelelő alkalmazását is célzó folyamatos terápiafelügyelet is megvalósításra került. A multirezisztens és súlyos fertőzéseket okozó kórokozókra a sérülékeny idős betegek fogékonyabbak. Idős betegek esetében a multimorbiditás miatti polifarmácia

cia során a manifesztálódó interakciók száma is magasabb, vagy az antibiotikum okozta mellékhatások rizikója, súlyossága nőhet. Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) tanulmányai szerint a *stewardship* programot alkalmazó kórházakban jelentősen csökkent a helytelen felírás (96%), a szélesspektrumú antibiotikumok alkalmazása (86%), az antibiotikum célú ráfordítás (80%), az ápolási és mortalitási idő (65%), a kórházban szerzett fertőzések (71%) és a rezisztencia kialakulásának száma, illetve aránya (58%). Az Amerikai Járványügyi Hivatal (CDC) adatai szerint az ápolási otthonokban (*nursing home*) a nem megfelelő antibiotikum terápia 75%-os arányt ért el [18, 19].

Az antibiotikus terápiák megbízhatóságának javítása érdekében 2018-ban a vizsgált intézményben is elindult az Antibiotikum Stewardship Program. A program alapvonalait a brit irányelv képezte: „*Start Smart then Focus*”, azaz „Kezdd okosan, majd pontosíts”. A „kezdd okosan” elv alatt értendő, hogy bizonyított vagy valószínűsített bakteriális fertőzés esetén, lehetőleg tenyésztés után, de életet veszélyeztető fertőzés esetén a lehető leghamarabb el kell kezdeni a megfelelő antibiotikus terápiát. A program meghatározza a klinikai gyógyszerész feladat körét: az adott osztály antibiotikum terápiáinak prospektív vizsgálata, megfelelősége, de-eszkaláció kezdeményezése, a dózis módosítása szervi diszfunkció esetén (pl.: máj- vagy vesekárosodás) [10].

A kezdeti időszak eredményei (2018. szeptember – 2019. március) rámutattak, hogy az esetek több mint felében valamilyen módosításra volt szükség. Gyógyszereszi javaslatra az egyik leggyakoribb beavatkozás a terápiák leállítása (33 főnél 9 esetben) volt. Okai az aszimptomatikus bakteriúria kezelése, intravénás antibiotikum indítása klinikai tünet nélküli krónikus sebfertőzésben, vagy pedig az indokolatlanul hosszú antibiotikus terápia voltak. Utóbbi jelenséget célszerűen sikerült csökkenteni azzal, hogy a betegdokumentációban az antibiotikus terápiás napok számát a gyógyszerész kiemelten, zöld színnel jelölte, mely egyértelmű segédjelzésnek bizonyult a kezelőorvosok számára. Nem jellemző célzott kezelés esetén a túlságosan széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása, azonban a fluorokinolonok túlzó használata igen. A bevezetésre kerülő gyógyszereszi jelzés a lázlapon egyértelműen csökkentette az indokolatlanul hosszú antibiotikus napok számát.

A krónikus sebkezelés elemzése olyan hibákat fedett fel, mint a jódtartalmú fertőtlenítő és ezüsttel impregnált kötszer együttes használata, amely a sebgógyulást késleltette és felesleges antibiotikum adáshoz vezetett. További problémás területnek bizonyult a krónikus lábszárfekély kezelése kapcsán kialakult intravénás gentamicin injekció parenterális alkalmazása, vagy sebhe való fecskendezése. Ennek használatával

kapcsolatban továbbképzések indultak az intézményben. Figyelembe kell venni, hogy a rutinszerű antibiotikum allergia tesztelést egyik nemzetközi protokoll sem javasolja [11].

Több esetben elmaradt a csökkent vesefunkció figyelembe vétele a dozírozás során (33 főből szintén 9 esetben). Ez különösen a nitrofurantoin, szulfametoxazol-trimetoprim esetében volt problémás, ám a gyógyszerész által javasolt laboratóriumi kontrollvizsgálat kérését az orvosok elfogadták. Több esetben a sematikus adagolás megfigyelhető (pl.: Sumetrolim 2×2 első nap, majd 2×1 tabletta 7 napig). Igyekeztünk csökkenteni a *Clostridium difficile* fertőzés rizikóját, így ha nem volt különösen indokolt a protonpumpa-gátló szedése, akkor az vagy elhagyásra került az antibiotikum idejére, vagy famotidin hatóanyagú készítményre történt a cseréje.

Összegzés

A geriátriai betegellátás egy olyan multidiszciplináris terület, amely megköveteli, hogy különböző szakemberek dolgozzanak együtt az optimális betegközpontú ellátás elérése érdekében. A krónikus betegek helyes gyógyszerelésével jelentősen csökkenthető a sürgősségi ellátást igénylő esetek száma, a terápia felügyelettel megakadályozható a betegek későbbi életminőségének romlása, a rehabilitációjuk elősegíthető vagy támogatható a palliatív ellátás is. Az antibiotikumok helyes használatával a nozokomiális infekciók csökkentése fontos feladat. A helytelen gyógyszerelés késlelteti a terápia sikerességét, növelheti az ápolási napok számát. Továbbá ezek eredményeképpen a gazdasági oldalról csökkenő terhek sem hagyhatóak figyelmen kívül. A projekt nemcsak a betegellátás kedvezőbb terápiás kimenetelére, de a klinikai gyógyszerészet geriátria irányvonalának szakmai kompetencia-fejlesztésére is lehetőséget teremtett.

IRODALOM

1. Vrdoljak, D., Borovac, J.A.: *Acta Med Acad* 44(2), 159-68 (2015).
2. Liam Donaldson et al.: *World Health Organization Medication Safety in Polypharmacy*, 2019. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>. [Hozzáférés dátuma: 05 12 2019].
3. AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS A TANÁCS 536/2014/EU RENDELETE - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HU/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN>, *Az Európai Unió Hivatalos Lapja*, 2014. – 4. J. Robert, L., Maher, Hanlon, J.T., Hajja, E.R.: „Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly,” *NIH Public Access*, 01 2014. – 5. Gyula, D.B.: „Medical online,” [Online]. Available: http://medicalonline.hu/gyogyitas/cikk/miert_virtualis_a_magyar_geriatriai_szakellatas. [Hozzáférés dátuma: 04 12 2019]. – 6. „Országos Gyógyszerészeti Intézet, Betegágy melletti gyógyszereszi tanácsadás - módszertani levél (OGYIP-67-2008/2012).2012.”

[Online]. – 7. B. CA, „Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates,” *Pharmacotherapy*, 27(4), 481-93 (2007). – 8. B. CA, „Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals,” *Pharmacotherapy*, 20(6), 609-21, (2000). – 9. Rhalimi, F.: Drugs Real World Outcomes, 4(1), 43–51 (2017). – 10. „Juhász Klaudia, Bor Andrea, Gyalai Boglárka, Horváth István, Süle Andás: Kockázatot jelentő hatóanyagok azonosítása egy krónikus belgyógyászati osztályon, Kórházi Gyógyszerészek XXII. Kongresszusa Balatonfüred, 2019.”. Saját felmérés, Poszter. – 11. Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett L., Caughey, G.E.: *BMC Geriatr* 17, 230 (2017). – 12. Ruscini, J.M., Linnebur, S.A.: Pharmacokinetics in Older Adults, *MSD*, 12 2018. – 13. FDA, „Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs) 05/09/2017,” [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>. [Hozzáférés dátuma: 2019.12.05] – 14. Gyimesi Gy.: Gyógyszerész Továbbképzés 12(7), 180-183 (2018). – 15. Freisinger Á., Lám J., Barki L., Király M., Belicza É.: *Orv. Hetil.* 155(35), 1395-1405 (2014). – 16. Steurbaut, S., Leemans, L., Leysen, T., De Baere, E., Cornu, P., Mets, T., Dupont, A.G.: *Ann Pharmacother.* 44(10), 1596-603 (2010). – 17. Gokula G., Holmes, H.M.: Tools to Reduce Polypharmacy, 28(2), 323–341 (2012). – 18. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/infographics-about-antibiotic-stewardship-programmes> [2019.08.01] Európai Betegség-megelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) Infographic about antibiotic stewardship programmes 15 Nov 2017,” [Online] – 19. <https://www.cdc.gov/longtermcare/pdfs/Infographic-Antibiotic-Stewardship-Nursing-Homes.pdf>

[2019.08.15] Amerikai Járványügyi Hivatal: Antibiotic Stewardship in Nursing Homes Infographic – 20. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/infographics-about-antibiotic-stewardship-programmes> [2019.08.01] Európai Betegség-megelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) Infographic about antibiotic stewardship programmes 15 Nov 2017,” [Online] – 21. Robert L. M., Joseph T. H., Hajja, E.R.: Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly, *NIH Public Access*, 01 2014. – 22. Liam Donaldson et al.: World Health Organization Medication Safety in Polypharmacy,” 2019. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>. [Hozzáférés dátuma: 05 12 2019].

JUHÁSZ K., GYALAI B., BOR A., SÜLE A.: *Implementation of clinical pharmacy service in a long-term care ward*

This study explores the possible steps of implementing clinical pharmacy services and consequential pharmaceutical care programs for the elderly. Medication reconciliation and review, improvement in the prudent use of medicines, estimation of risks of potentially inappropriate medications (PIM) and the de-prescription of high-dose proton pump inhibitors have made up the core goals of this project. Three out of the ten most frequently used medications were present on the EU(7)-PIM list (pantoprazole, alprazolam, famotidine). The de-prescription initiative achieved a marked decrease in pantoprazole dosages and results from the newly implemented Antibiotic Stewardship Program showed improvements in dose adjustments based on renal function, prevention of inadequate treatments, recognition of interactions and in chronic wound care management as well.

Péterfy Kórház-Rendelőintézet és MJOTI, Budapest, Péterfy Sándor u. 8-20. – 1076

GYÓGYSZERÉSZET ELŐFIZETŐINKNEK

Tájékoztatjuk kedves Kollégáinkat, hogy

- a Gyógyszerészetre 2019-ben előfizetéssel rendelkezők a 2020. évre vonatkozó számlát megkapják;
 - a Gyógyszerészeti 2020. évi előfizetési díja 26 400 Ft + 5% áfa, egy példány ára: 2200 Ft + 5% áfa;
- Előfizetési igényeiket Polonyi Adrienn részére küldjék meg (e-mail: tagdij@mgyt.hu, tel.: [06-1] 483-1465; levelezési cím: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

BRANTNER ANTAL IFJÚSÁGI NÍVÓDÍJ PÁLYÁZAT

A Brantner Antal Ifjúsági Nívódíj pályázat közleményei elé

A Gyógyszerészet szerkesztősége 2019 tavaszán indította útjára a Brantner Antal Ifjúsági Nívódíj (BrAIN) pályázatot, melynek célja a gyógyszerészhallgatók és 35 év alatti gyógyszerészek magyar nyelvű publikációs aktivitásának növelése, valamint potenciális konzulensek



ösztönzése a tehetséges fiatalok közleményírásba való bevezetésére. Pályázni megvédett graduális vagy posztgraduális szakdolgozattal, elhangzott TDK előadás 1 oldalas összefoglalójával vagy egyoldalas cikktervvel lehetett. A kiírásra 18 színvonalas pályamunka érkezett, amelyből a Bíráló Bizottság a lap profilját figyelembe véve 11-et ajánlott kézirat formában való kidolgozásra. Az ősz során végül 10 pályázati kézirat érkezett be, amelyek a nemzetközi tudományos lapoknál alkalmazott részletes, anonim szakmai bírálaton estek át. A szerkesztőség a két bíráló véleményének figyelembevételével végül 8 kéziratot tartott azonnal, illetve kisebb vagy nagyobb szerzői javítások sikere esetén megjelentetésre alkalmasnak. A pályázók jól éltek a revízió lehetőségével, így a szerkesztőség mind a 8 kéziratot (lsd. táblázat) befogadta közlésre. Az elkövetkező hónapokban sorozat formájában, BrAIN-

logóval jelölve közöljük a pályázat keretében megjelenő dolgozatokat. A BrAIN-kéziratok közül kerül kiválasztásra a legjobbnak tartott közlemény, amelynek szerzőjét a Társaság elnöksége Brantner Antal Ifjúsági Nívódíjban és 75.000 Ft pénzjutalomban (ösztöndíjban) részesíti,

konzulense elismerő oklevelet kap. Valamennyi közlemény első szerzője és a felkészülést segítő konzulens is egy-egy éves Gyógyszerészet előfizetésben és oklevélben részesülnek.

A pályázattal lapunk korábbi felelős szerkesztője előtt tisztelgünk. *Brantner Antal* 1968-ban lett a Gyógyszerészet szerkesztője, 1982-1991-ig felelős szerkesztőként, majd 2002-ig már nyugdíjasként, újra szerkesztőként szolgálta a lapot. Több ezer közleményt gondozott, több mint 400 lapszám elkészítésében vett részt a rá jellemző nagy elhivatottsággal, gondossággal, tudományos és klasszikus műveltséggel, alázattal. A lapkészítést missziós munkának tekintette, alapvető szerepe volt abban, hogy a Gyógyszerészet a szakmai és szakmapolitikai progresszió vezető fórumává, szellemi műhelyévé vált.

Bozó Tamás

Pályázó	Konzulens	Közlemény címe
Gajdács Mórió	Zupkó István	Az antibiotikum rezisztencia krízis: lépést tudnak-e tartani a gyógyszerfejlesztő cégek?
Gampel Zsófia	Takácsi-Nagy Anna	Gyulladáscsökkentő, levendula illóolaj-tartalmú felszilárd készítmény formulálása, technológiai vizsgálata
Harda Kristóf	Prof. Halmos Gábor	Amitől minden nő retteg – policisztás ovárium szindróma a meddőség hátterében
Hiba-Balogh Lilla Nóra	Böszörményi Andrea	Toxikus illó fenilpropán származékok előfordulása és jellemzése
Józsa Liza	Fehér Pálma	Minden, amit a Spirulina algáról tudni érdemes
Katona Gábor	Prof. Révész Piroska	Formulálási stratégiák és kihívások a biológiai gyógyszerek fejlesztésében
Korcsmáros Eszter	Szabó Zsuzsanna	A vesedaganatokban előforduló genetikai mutációk, mint terápiás célpontok
Székely Adrienn	Takácsi-Nagy Anna	Kakaóvaj tartalmú, egyedi előíratú kenőcs eltérő formulálási technikáinak hatása a készítmény stabilitására

Formulálási stratégiák és kihívások a biológiai gyógyszerek fejlesztésében

Katona Gábor* és Szabóné Révész Piroska



Bevezetés

Biológiai gyógyszernek nevezünk minden olyan terméket, amelynek hatóanyagát valamilyen biológiai forrásból vonták ki, valamint minőségét és gyártásellenőrzését fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációjával határozták meg [1]. A biológiai gyógyszerek főként a biológiai terápiás eljárásokban alkalmazott, biotechnológiai úton előállított készítmények. A biológiai terápia olyan gyógyszer-terápiás eljárás, amelyet pontosan meghatározott immunológiai célpont ellen vetnek be, vagy immunológiai mechanizmus indukálásával érik el a kívánt hatást. Ezek más néven biológiai választ módosító szerek (*biological reply modified* – BRM), amelyek lehetnek hormonok, enzimek, citokinek, interferonok, vakcinák, monoklonális antitestek, növekedési vagy kolónia stimuláló faktorok, albumin konjugátumok, amelyek biológiai folyamatok módosításán keresztül fejtik ki hatásukat. A célzott terápia a klinikai immunológiában és onkológiában arra utal, hogy egy gyógyászati eljárás a hatását specifikus módon, egyetlen meghatározott farmakológiai célponton (target) keresztül fejti ki, szemben az elterjedt hagyományos eljárásokkal, melyek kevésbé specifikusak (pl. szteroidok, citosztatikumok). A célzott terápiák speciális formája a szubsztitúciós terápia, melynek során valamely jobban vagy kevésbé tisztított hiányzó „faktort” juttatunk be a beteg szervezetébe. A biológiai gyógyszerek kiváló specifitásuk és hatékonyságuk, de a formulálásuk és targetálásuk jelentős kihívások elé állítják a kutatókat. A legújabb előrelépések megfogalmazzák azokat a stratégiákat, amelyek leírják a jelenlegi és az új szállítási útvonalakat, áttekintik a potenciális terápiás célpontokat és intracelluláris targetálást a biológiai készítmények vonatkozásában.

A biológiai gyógyszerek gyártásának fejlődése

Az első olyan orvos-terápiás beavatkozás, amelyet a betegség okának megértése és hatékony megcélzása alkottak meg, a diftéria (torokgyík) gyógyításával 1890-ben kezdődött. Emil von Behring (1854-1917) és Paul Ehrlich (1854-1915) közösen végeztek úttörő munkát a diftéria elleni szérumterápia terén és hatásos fegyvert adtak az orvostudomány kezébe a betegség és a halál elleni küzdelemben. Kutatásuk során patkányokba, tengerimalacokba és nyulakba injektálták a fertőtlenítőszerrel legyengített kórokozókat, majd

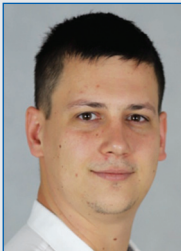
A cikk áttekintést ad a biológiai gyógyszerek fejlesztésével kapcsolatos legfontosabb ismeretekről. Összefoglalja a biotechnológiai eljárásokat és szemlélteti egy fehérje típusú hatóanyag formulálásának szempontjait. Külön tárgyalja az albumin alapú gyógyszerhordozó rendszerek alkalmazásának előnyeit és előállítási módszereit. Áttekintést ad az albumin alapú nanorészecskék felületmódosításának lehetőségeiről.

miután azokban kialakultak az ellenanyagok (amelyek létezéséről Behring és kollégái ekkor még nem tudtak), a vérükből készített szérumot virulens baktériumokkal megfertőzött állatoknak adták be [2]. A módszer sikeresnek bizonyult, a már fertőzött állatoknál meg tudták állítani a betegség előrehaladtát. A Behring-féle diftériaellenes gyógyszavó oltás hatását később ifj. Bókay János (1858-1937) nemzetközi felkérésre klinikailag ellenőrizte, majd 1894 októberében bevezette hazánkban a szérumterápiát.

Emberi vagy állati szervekből kivonással

A biológiai gyógyszerek fejlődésének kezdeti szakaszának a különböző élő szervezettel történő ellenanyag termelés tekinthető. Az ellenanyag, vagyis antiszérum készítéséhez először az antigént hordozó komplex fehérjékkel oltanak be állatokat (pl. lovakat), és az immunrendszer természetes működését kihasználva mérge-specifikus antitestek termelését idézik elő. A beoltott állatok véréből tisztítva állítják elő az antiszérumot, mely a specifikus antitesteket tartalmazza az adott antigént hordozó patogén vagy fehérje ellen (**1. ábra**).

Az antiszérum termelés fejlődésével a donor állatokkal szemben előtérbe került az emberi szövetek és az immunrendszer adta lehetőségek kiaknázása. Hagyományosan a humán gyógyászatban használható emberi eredetű fehérjéket természetes fehérjeforrásokból izolálták, bonyolult, többlépcsős fehérjetisztítási



Katona Gábor 2013-ban kapott gyógyszerész diplomát a Szegedi Tudományegyetemen. 2017-ben PhD fokozatot szerzett a Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetben. Kutatási területe az albumin alapú nano-gyógyszerhordozó rendszerek kutatása. Jelenleg egyetemi tanársegédként dolgozik az Intézet nanotechnológiai kutatócsoportjában.

eljárások során. Ilyen fehérjeforrások a különböző szövetek, például a vér is. A vér 8-9%-a több mint 10000-féle különböző fehérjét tartalmaz, így nem csak antiszérum termelésre használható, hanem különböző terápiás fehérjék izolálására, pl. a véralvadási rendellenességek kezeléséhez használatos VIII és IX véralvadási faktorok frakcionálására is. Az emberi vérből kinyerhető fehérjék nagy előnye, hogy fajazonosak, vagyis nem váltanak ki immunválaszt, és a biológiai aktivitáshoz szükséges összes megfelelő poszttranszlációs módosítást tartalmazzák. Hátránya viszont, hogy humán vér viszont soha nem áll rendelkezésre a szükséges mennyiségben, és – hasonlóan az állati szövetekhez – mindig tartalmazhat ismert vagy ismeretlen kórokozókat, vagy káros kontaminánsokat, melyeket a tisztítási eljárás nem képes tökéletesen eltávolítani.

Biotechnológiai eljárások

A biotechnológiai úton előállított hatóanyagokat már régóta alkalmazzák mind gyógyászati, mind pedig kutatási célokra. A biotechnológiai ipar hatalmas sikereket ért el a kisebb, egyszerűbb molekulák előállításában, mint például az antibiotikumok, de a kisebb peptidek vagy a humán fehérjék ipari mennyiségben történő előállítása nagyságrendekkel nehezebb feladatot jelentett. Sok hormon tulajdonképpen kis peptid (kalcitonin, oxitocin, vazopresszin), és szintézisük kivitelezhető a *Bruce Merrifield* által a hatvanas években kifejlesztett szilárdfázisú peptidszintézissel [4]. Hátránya viszont a módszernek, hogy csak lineáris peptidek szintetizálhatók, 50 aminosavas peptid esetén már csak ~60%-os hozam várható, nem lehet vele fluoreszcens, vagy izotópjelölt peptidet előállítani és nincs lehetőség poszttranszlációs módosításra. Ezen határok leküzdésére a rekombináns DNS technológia alkalmazható.

A rekombináns DNS technológia kidolgozása meg-

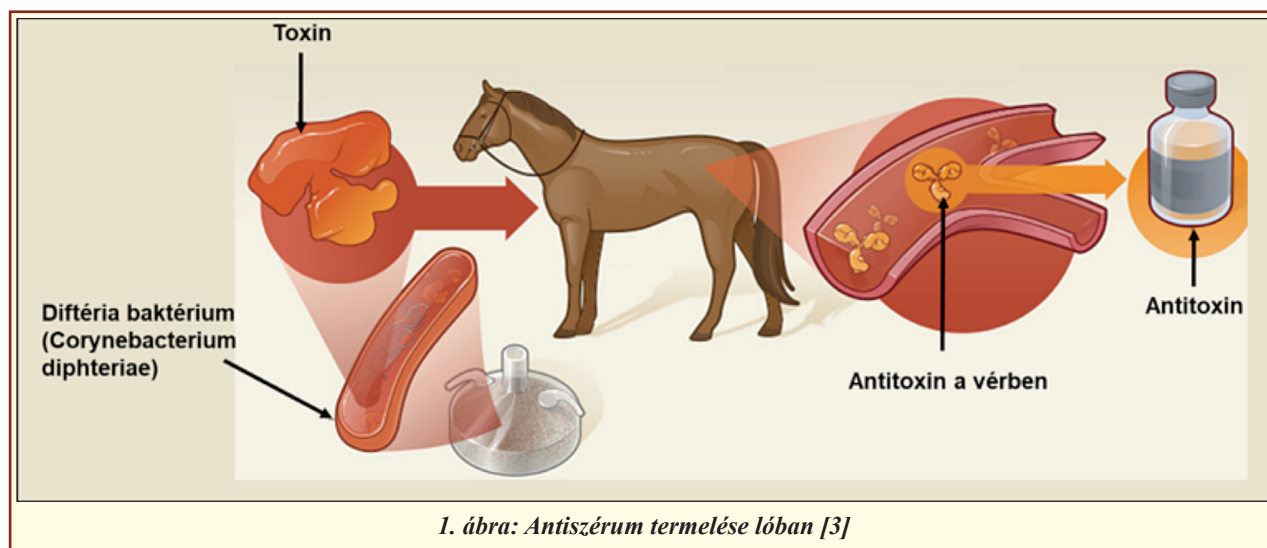
teremtette az alapjait annak, hogy a terápiás célra használandó fehérjéket egyszerű mikroorganizmusokban fermentációval termeltessék. Ezen felfedezést alapul véve, az elmúlt években jelentősen megnőtt a monoklonális antitestek kutatása és fejlesztése. A monoklonális antitestek specifikus sejtvonalból származó immunglobulinok, biológiai aktivitásukat a ligandumra (általában antigén) jellemző specifikus kötődés jellemzi, ami függhet az immunrendszer választól, például az antitestfüggő sejt és a komplementfüggő citotoxicitástól. Mivel célzottan egyetlen antigénhez kötődnek, így kevesebb mellékhatást eredményeznek, mint a hagyományos kismolekulájú gyógyszerek. Rendkívüli jelentőséggel bírnak a diagnosztikában és a gyógyításban, ezért előállításuk és a betegek számára hozzáférhető és alkalmazható készítményekké való formulálásuk új kihívás a szakemberek számára [5].

A molekuláris biológia fejlődése lehetővé tette a molekuláris és transzgenikus technológiák fejlesztésén keresztül antitest-kimérák (Abciximab-ReoPro (Gp IIb-IIIa, 1994) és Rituximab-Rituxan (CD20, 1997), humanizált ellenanyagok (complementarity-determining region; CDR-grafted) mAb, Trastuzumab-Herceptin (Her2/Neu, 1998) és Infliximab-Remicade (TNF α , 1998), teljesen humán ellenanyagok (phage display-derived Adalimumab-Humira (TNF α , 2002), valamint transzgenikus egér-derivátumok, Panitumumab-Vectibix (EGFR, 2006) előállítását [6].

Ezen, és hasonló gyógyszerek kifejlesztésének sikere lehetővé tette, hogy korábban kezelhetetlen, vagy csak nem-specifikus módon kezelhető betegségek sikerrel befolyásolhatók, sőt egyes autoimmun és a daganatos betegségek gyógyíthatók legyenek.

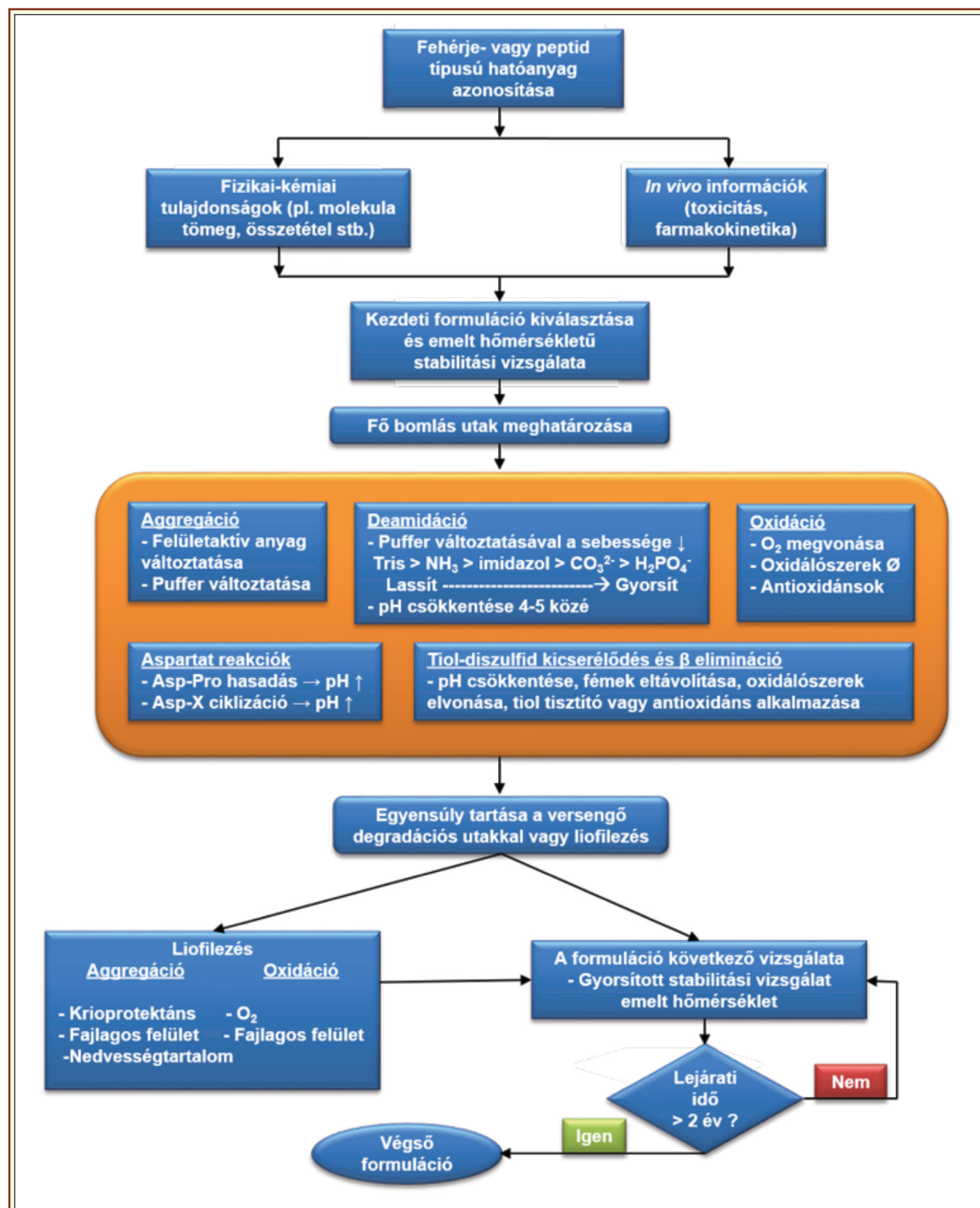
Fehérje tartalmú készítmények formulálási stratégiái

Mivel a fehérjék speciális anyagok, érzékenyek a kör-



nyezeti ingerekre, így olyan innovatív gyógyszerhordozó rendszerek fejlesztése szükséges, amelyek növelik a fehérje biológiai membránokon keresztüli permeabilitását és eljuttatják a kívánt célponthoz megőrizve biológiai funkcióját, védve a degradációtól. Ezen hordozó rendszerek lehetnek különböző hagyományos nanostrukturált rendszerek (liposzómák, szilárd lipid nanorészecskék, polimer micellák) vagy olyan speciális fehérje alapú gyógyszerhordozó-rendszerek, amelyek nagyfokú ellenállást mutatnak a környezeti ingerekkel szemben. A formulálási stratégia kulcsfaktorait az **2. ábra** szemlélteti.

mányos nanostrukturált rendszerek (liposzómák, szilárd lipid nanorészecskék, polimer micellák) vagy olyan speciális fehérje alapú gyógyszerhordozó-rendszerek, amelyek nagyfokú ellenállást mutatnak a környezeti ingerekkel szemben. A formulálási stratégia kulcsfaktorait az **2. ábra** szemlélteti.



2. ábra: A formulációs stratégia kulcsfaktorai [7]

Fehérje típusú hatóanyagok formulálása során első lépés a fehérje vagy peptid fizikai-kémiai tulajdonságainak és stabilitásának a vizsgálata különböző formulációkban. A fizikai-kémiai tulajdonságok vizsgálatánál kiemelendő az izoelektromos pont (pI), glikolizáció, vagy más poszt-transzlációs módosítások és a felépítő aminosavak meghatározása. A fehérje fizikai-kémiai tulajdonságai hatással lehetnek a farmakokinetikára, a toxicitásra, mind pedig a klinikai indikációra. A fehérje *in vitro* és *in vivo* stabilitása meghatározza a beviteli kaput. A hatóanyag potenciális klinikai felhasználása pedig függ a fehérje karakterisztikájától és biológiai funkciójától. Ahhoz, hogy megfelelő farmakológiai választ váltson ki, stabil formulációt kell tervezni az előző kritériumok teljesülésével.

Ezen tulajdonságok ismerete, valamint a fehérje típusú hatóanyag viselkedése különböző pufferekben és *in vivo* körülmények között útmutatást ad a formuláláshoz felhasználandó segédanyagok kiválasztásához. A potenciális formulációk kizárólag az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által jóváhagyott puffer összetevőket, segédanyagokat és ko-faktorokat (például fémionokat) tartalmazhatják. A formuláció kialakításának egyszerűsített megközelítése az **3. ábrán** bemutatott lépéseken keresztül látható.

Első lépés a termék minőségét befolyásoló paraméterek felkutatása. A pH a legkritikusabb paraméter, ami a folyékony fázisú termék stabilitását befolyásolja. Így az alapkutatás során vizsgálni kell a fehérje pH-függő denaturációját különböző pH értékre beállított oldatokban [8]. A fehérje számára stabil pH tartomány meghatározását követően gyorsított stabilitási vizsgálatnak kell alávetni a formulációt (25 °C, 60% RH), valamint meg kell határozni a felhasználhatósági időt [9]. Ha a későbbiekben engedélyeztetni szeret-

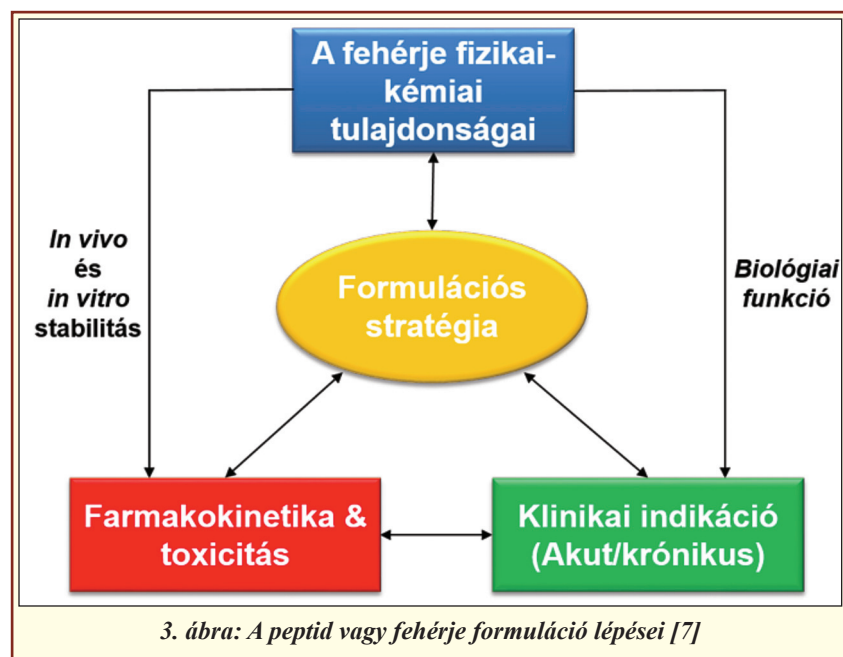
nénk a készítményt, valós idejű stabilitási vizsgálatok elvégzése is szükséges a tárolás és szállítás körülményei között; az EMA csak ezen adatokat fogadja el a forgalomba hozatali engedély igénylése esetén. A bomlástermékek meghatározását validált analitikai eljárással kell végezni. A degradáció mértékét minimalizálni kell, a formuláció hatóanyag-tartalma nem csökkenhet 90% alá 2 év elteltével. A bomlástermékek vonatkozásában pedig igazolni kell, hogy nem váltanak ki semmiféle nem várt mellékhatást. Sokféle fehérje képes megtartani biológiai hatékonyságát és biztonságosságát bomlása után is. Példaként említhető, hogy a 70%-ban deamidálódott rekombináns humán növekedési hormon (rhGH) teljes mértékben bioaktív és nem immunogén, de ekkora mennyiségű degradációt már nem engedélyez a felügyeleti hatóság a terápiás fehérjékkel szemben [10].

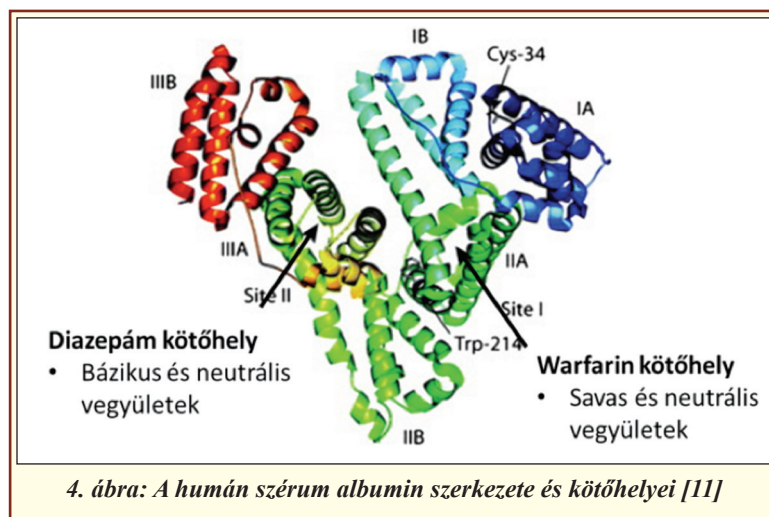
Albumin, mint nano-gyógyszerhordozó

Az albumin a legfontosabb kötő- és szállító fehérjék közé tartozik az emberi szervezetben. Teljes fehérjemennyiségünk 55-65%-át teszi ki, melynek legnagyobb mennyisége a véráramban kering. Vízben jól oldódik. A májban szintetizálódik, főleg vesén keresztüli kiválasztással eliminálódik, de egy része a gastrointestinalis rendszeren áthaladva is kiválasztásra kerül. Félélettideje 19 nap. Élettani funkciói közé tartozik a plazma ozmotikus nyomásának fenntartása, metabolitok szállítása, mint például a bilirubin, a szabad zsírsavak, az aminosavak, hormonok és különféle gyógyszerek hatóanyagai is. A farmakonok nagy része az albumin segítségével jut el a támadáspontjához (**4. ábra**). Továbbá antioxidáns hatással is rendelkezik.

Gyógyászatban betöltött szerepe egyrészt a tumorsejtekben történő akkumulálódásban rejlik. Az albumin, így az albumin-hatóanyag konjugátum is a tumor sejt gp60 receptorához kötődik egy intracelluláris protein, a Caveolin-1 segítségével. A Caveolin-1 hatására a receptor behúzódik a membránba, ami bezárja a receptorhoz kötött és szabad albumint és transzcitózissal bejutnak a tumorsejt citoplazmájába, ahol az albumin energiaforrásként lebomlik, a konjugált hatóanyag pedig felszabadul és kifejti hatását [12].

Másik lehetséges alkalmazási területe a gyulladásos betegségek [pl. Rheumatoid arthritis (RA)] kezelése. Az RA általában hypoalbuminaemiával jár a szinoviális sejtek fokozott metabolizmusa miatt. Ezek a sejtek az albumint nitrogén- és energiaforrásként használják





fel, ezért fokozott az érintett szövetekben az albumin akkumulációja [13]. Egyes neurodegeneratív betegségeknél, mint az Alzheimer-kór, szintén megfigyelték, hogy az albuminnal konjugált NSAID-ok intranazális bevitellel bejutnak a gyulladt területre és lassítják a betegség progresszióját [14].

Az albumin formái

Ovalbumin (OVA)

Az OVA vagy tojásfehérje albumin egy funkcionális élelmiszer-fehérje, amelyet gyakran használnak az élelmiszeriparban mátrixképzőnek. A fehérje rendelkezik négy szabad szulfhidril-csoporttal, amelyek hatóanyagok megkötésére alkalmasak. Gyakran alkalmazzák fehérje alapú gyógyszerhordozóként, mivel előállításuk olcsó és a szerkezet jól tolerálja. Előnye, hogy gélyszerű szerkezetet képes kialakítani, ezért emulziók, gyógyszeres habok stabilizálására kiválóan alkalmazható. Hőmérséklet- és pH szenzitív fehérjék alkotják, így szabályozott hatóanyag-leadású hordozó formulálható belőle [15]. Az OVA a diagnosztikában kiválóan alkalmazható preklinikai allergiás modell a broncho-alveoláris folyadékban megtalálható gyulladáshoz mediátorok nyomon követésére és a patomechanizmus tanulmányozására asztma esetén [16].

Szarvasmarha szérum albumin (BSA)

A BSA-t gyakran alkalmazzák iparilag fehérje alapú nanohordozók fejlesztésére. Előnyös tulajdonsága, hogy nem toxikus, nem immunogén, biokompatibilis és biológiailag lebomlik [17], továbbá számos kötőhellyel rendelkezik, ami nagy mennyiségű hatóanyag-molekula felvételét biztosítja. A BSA-ban található nagyszámú töltött aminosav (arginin, lizin, aszparaginsav, glutaminsav) jelenléte lehetőséget ad elektrosztatikus kölcsönhatások kialakítására különböző töltésű molekulákkal (pl. oligonukleotidok, sejtek) [18]. Specifikus,

célzott hatóanyagszállítás biztosítható a funkcionális csoportok segítségével, a felület módosításával a kívánt sejthez/szövethez köthető a nanorészecske, így a hatóanyag targetálható, hogy a megfelelő helyen fejtsse ki hatását [19].

Humán szérum albumin (HSA)

A BSA helyettesíthető HSA-val az *in vivo* immunogenitás kockázatának minimalizálása érdekében. Fizikai-kémiai tulajdonságait tekintve nem átlagos fehérje, rendkívül termotabil (60 °C-ig több mint 10 órán keresztül), valamint jól tolerálja a szerves oldószereket és a pH (pH = 4-9 között stabil) változást. A HSA nanorészecskékből a hatóanyag-leadás után keletkező aminosav fragmentumokat a perifériás szövetek felhasználják [20]. A HSA kiválóan alkalmazható a készítmény fejlesztésénél, mivel a lipofil kismolekulás hatóanyagokkal vízzoldékony komplexet képez.

Albumin alapú nanorészecskék előállítása

Koacervációs eljárás

A koacervációs (deszolvációs) eljárás lényege, hogy az albumin vizes oldatához a hatóanyag szerves oldószere (aceton, etanol) oldatát, mint kicsapószeret egyenletes sebességgel csepegtetve, albumin nanorészecskék precipitálódnak. Ezt követően a kialakult nanorészecskéket 4 órán át inkubálják, majd glutáraldehiddel stabilizálják. A glutáraldehid keresztköti az albumin szabad amino-csoportjait, ezáltal meggátolja másik albumin részecskével történő aggregációját. A keresztkötési reakció után többszörös centrifugálással meg kell tisztítani a nanorészecskéket a mérgező glutáraldehidtől (**5A. ábra**).

Emulziós módszer

Az emulziós módszer során az albumin vizes oldatát egy olajos fázissal emulgeálják nyomású homogenizátor vagy koloid malom segítségével, majd a képződött emulziót hővel stabilizálják (175-180 °C-on) kb. 10 percig. Az így kapott emulziót etil-éterrel hígítják, hogy lecsökkenjen az olajos fázis viszkozitása, elősegítve ezzel a centrifugálással történő szeparálást. A kémiai kötések stabilizátora általában a 2,3-butadién, vagy formaldehidet használnak. Végül centrifugálással tisztítják nanorészecskéket (**5B. ábra**) [21].

Termikus gélesedés

Hő hatására az albumin szerkezetében fehérje-fehérje

kölcsönhatások alakulnak ki, mint például H-híd, S-S híd, elektrosztatikus és hidrofób kölcsönhatások, amelyek különböző polimerek megkötésére alkalmasak pl. kitozán, dextrán. Az albumin és a kitozán közt fellépő elektrosztatikus interakció következtében, a nanorészecske magját albumin képezi, részben bezárva a kitozán láncot. A nanorészecske körül a maradék kitozán és dextrán védő héjat képez (5C. ábra) [22].

Nano porlasztva szárítás

A nano porlasztva szárító berendezés az oldatot vagy szuszpenziót nanoméretű cseppekre bontja ultrahangos frekvenciával (60 kHz) egy piezoelektromos porlasztófej segítségével. Az azonos méretű cseppecskék nedvességtartalmukat szárítókamrában elvesztik és az elektrosztatikus kollektorhoz (anód) tapadnak, ahonnan összegyűjthetők a nanorészecskék (5D. ábra) [23].

Nab[®] (nanoparticle albumin-bound) technológia

A leggyakrabban alkalmazott albumin nanorészecske előállító módszer a Nab[®] technológia. Az előállítás során alkalmas szerves oldószerben (aceton, kloroform) feloldják a hatóanyagot, majd az albumin vizes oldatá-

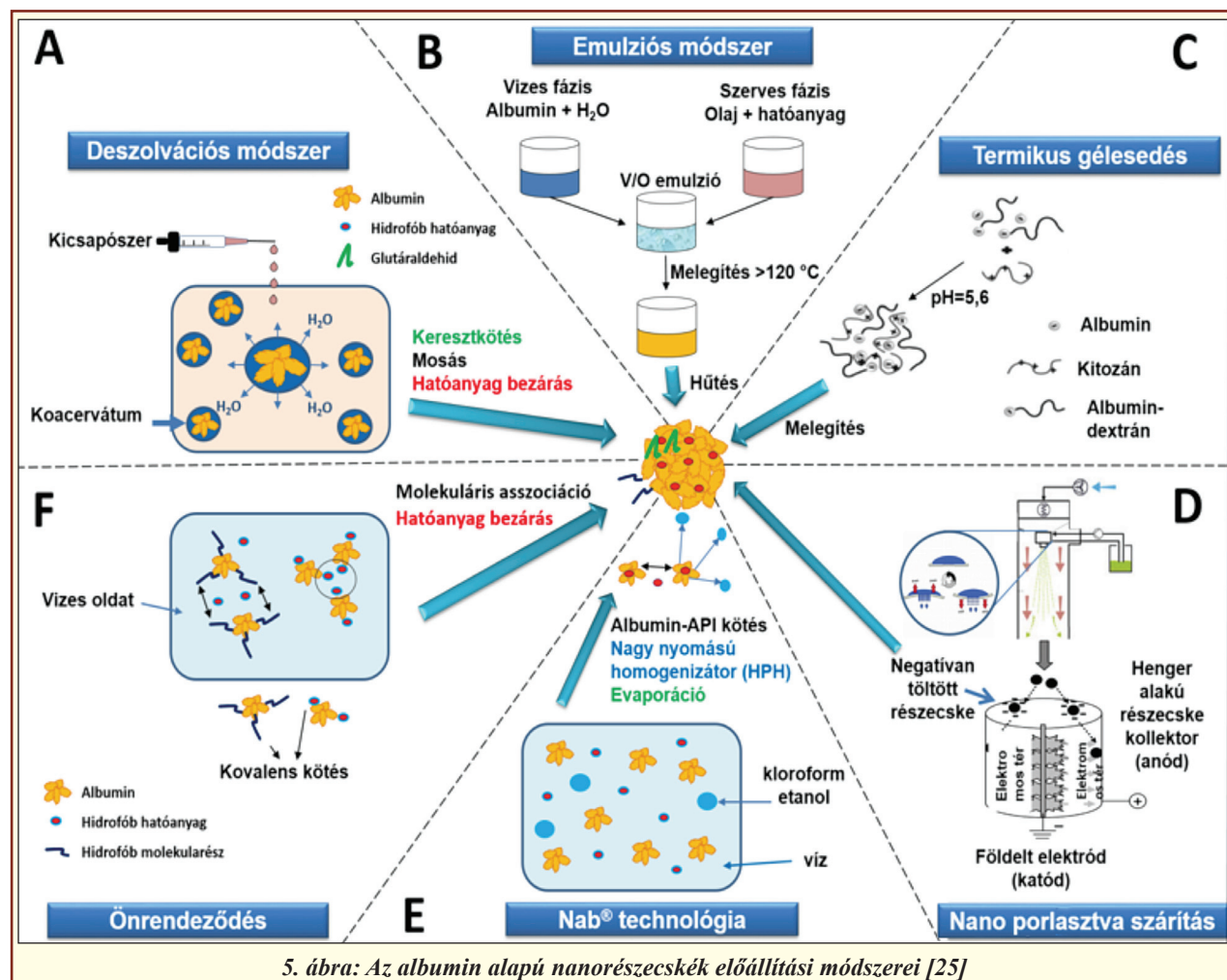
val homogenizálják nagy nyíróerők kifejtésére alkalmas eszköz segítségével (nagy nyomású homogenizátor). Így egy stabil emulzió keletkezik, amelyet az albumin amfil tulajdonságából adódóan stabilizál. Végül a szerves oldószert rotációs vákuumbepárlással, porlasztva szárítással vagy fagyaszttva szárítással eltávolítják, és precipitálódnak az albumin nanorészecskék, bezárva a hatóanyagot (5E. ábra) [24].

Önrendeződés

Ha növeljük az albumin hidrofóbicitását lipofil hatóanyag hozzáadásával és az albumin felületén lévő primer aminocsoportok csökkentésével, önszerveződéssel molekuláris asszociáció alakulhat ki az albumin és a hatóanyag között (5F. ábra).

Felületmódosított albumin nanorészecskék

A hagyományos albumin nanorészecskék önmagukban rengeteg előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, azonban ez tovább fokozható, ha felületükhöz specifikus ligandumokat kötünk. Az albumin szerkezetének (amino- és karboxilcsoportok) köszönhetően sokféle felületmódosítás hajtható végre. Alternatív megoldás



5. ábra: Az albumin alapú nanorészecskék előállítási módszerei [25]

lehet a felület bevonás vagy elektrosztatikus adszorpciós technika. Az albumin-ligandum kombinációkban az albumin a hatóanyag biodegradábilis hordozója, a ligandum pedig valamilyen farmakokinetikai paramétert befolyásol. A ligandumok lehetőségeit a **I. táblázat** szemlélteti.

Összefoglalás

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a fehérjék speciális anyagok, érzékenyek a környezeti hatásokra, ezért a formulálás során különös körtekintéssel kell bánni velük. Ezen stabilitási problémák ellenére, ígéretes terápiás előnnyel rendelkeznek a kismolekulás hatóanyagokhoz képest, mivel célzott hatóanyag-leadás, kedvezőbb mellékhatás-profil, csökkent toxicitás és megnövelt biohasznosíthatóság valósítható meg alkalmazásukkal. A biológiai gyógyszerek száma rohamos növekedésével, egyre bonyolultabb, komplexebb szerkezetű fehérjék kerülnek terápiás alkalmazásra, ami újabb technológiai eljárások kifejlesztését igényli. Ezek alapján nem meglepő, hogy a biológikumok kutatás-fejlesztése és gyártása áll a gyógyszeripar fókuszában.

IRODALOM

1. 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról, (2005). – 2. Kaufmann S. H.: mBio. 8, e00117–17. (2017) doi:10.1128/mbio.00117-17. – 3. <https://www.nlm.nih.gov/exhibition/fromdnatobeer/exhibition-living-factories.html> (2019. 09. 27.) – 4. Mäde V., Els-Heindl S., Beck-Sickingher A. G.: Beilstein J. Org. Chem. 10, 1197–1212 (2014). – 5. Katona G., Ambrus R., Csóka I., Révész P.: Monoklonális antitest tartalmú termékek fejlesztésének szempontjai az előállítás-tól a készítmények formulálásáig. Gyógyszerészet, 61, 579–587 (2017). – 6. Chames P., Van Regenmortel M., Weiss E., Baty D.: Br. J. Pharmacol. 157, 220–233 (2009). – 7. Cleland J. L., Langer R.: Formulation and delivery of proteins and peptides. ACS Publications. Washington D.C., USA, 1–19 (1994). – 8. Baumgartner K., Galm L., Nötzold J., Sigloch H., Morgenstern J., Schleining K., Hubbuch, J.: Int. J. Pharm. 479, 28–40 (2015). – 9. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> (2019. 09. 27.) – 10. Kim S. J., Kim C. W.: Anal. Biochem. 485, 59–65 (2015). – 11. Chen Q., Liu Z.: Adv. Mater. 28, 10557–10566 (2016). – 12. Hoogenboezem E. N., Duvall C. L.: Adv. Drug Deliv. Rev. 130, 73–89 (2018). – 13. Byeon H. J., Lee C., Lee S., Lee E. S., Choi H. G., Park E. S., Youn Y. S.: Int. J. Pharm. 497, 268–276 (2016). – 14. Wong L. R., Ho P. C.: J. Pharm. Pharmacol. 70, 59–69 (2017). – 15. Wongsasulak S., Patapeejumruswong M., Weiss J., Supaphol P., Yoovidhya T.: J. Food Eng. 98, 370–376 (2010). – 16. <http://www.biomodels.com/disease-areas/pulmonary-disease/allergic-asthma> (2019. 09. 27.) – 17. Kratz F.: J. Control. Release, 132, 171–183 (2008). – 18. Yamasaki K., Chuang V. T., Maruyama T., Otagiri M.: Biochim. Biophys. Acta 1830, 5435–5443 (2013). – 19. Zhang Z., Dong C., Yu G., Cheng W., Liang Y., Pan Y., Ji H.: Colloids Surf. B. Biointerfaces, 182, 110325 (2019). – 20. Fasano M., Curry S., Terreno E., Galliano M., Fanali G., Narciso P., Notari S., Ascenzi P.: IUBMB Life 57, 787–796 (2005). – 21. Rahimnejad M., Mokhtarian N., Ghasemi M.: African J. of Biotechnol., 8, (2009). – 22. Qi P., Yao F., He C., Yu C. H.: Int. J. Pharm. 393, 176–184 (2010). – 23. Lee S. H., Heng D., Ng W. K., Chan H. K., Tan R. B.: Int. J. Pharm. 403, 192–200 (2011). – 24. Lu C., Li X., Liang X., Zhang X., Yin T., Gou J., Tang X.: AAPS PharmSciTech, 20, 293 (2019). – 25. Elzoghby A. O., Samy W. M., Elgindy N. A.: J. Control. Release, 157, 168–182 (2012). – 26. Pereverzeva E., Treschalin I., Bodyagin D., Maksimenko O., Langer K., Dreis S., Asmussen B., Kreuter J., Gelperina S.: Int. J. Pharm. 337, 346–356 (2007). – 27. Kouchakzadeh H., Shojaosadati S.A., Maghsoudi A., Farahani E.V.: AAPS PharmSciTech 11, 1206–1211 (2010). – 28. Zhang S., Doschak M. R., Uludağ H.: Biomaterials 30, 5143–5155 (2009). – 29. Shen Z., Wei W., Zhao Y., Ma G., Dobashi T., Maki Y., Su Z., Wan J.: Eur. J. Pharm. Sci. 35, 271–282 (2008). – 30. Ulbrich K., Michaelis M., Rothweiler F., Knobloch T., Sithisarn P., Cinat J., Kreuter J.: Int. J. Pharm. 406, 128–134 (2011). – 31. Dubey P. K., Singodia D., Verma R. K., Vyas S. P.: J. Pharm. Pharmacol. 63, 33–40 (2011). – 32. Zensi A., Begley D., Pontikis C., Legros C., Mihoreanu L., Wagner S., Büchel C., von Briesen H., Kreuter J.: J. Control. Release 137, 78–86 (2009).

KATONA G.*, SZABÓ-RÉVÉSZ P.: **Formulation strategies and challenges in the development of biological medicines**

This review presents the most important knowledge of the development of biological medicines. The article summarizes the basic biotechnological processes and outlines the viewpoints of a peptide drug formulation. The advantages and methods of albumin-based drug delivery system preparation is separately discussed. Finally, it gives an overview about the possibilities of surface modification on albumin-based nanoparticles.

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szeged, Eötvös u. 2. – 6720

*katona@pharm.u-szeged.hu

Az antibiotikum rezisztencia krízis: lépést tudnak-e tartani a gyógyszerfejlesztő cégek?

Gajdács Móri^{1*}, Zupkó István¹



Az antibiotikum rezisztencia, mint globális probléma

A penicillin, az első valódi antibiotikum felfedezését (Fleming; 1928), majd későbbi gyógyászati felhasználását (Florey, Chain; 1942) az egészségügy történetének egyik legfontosabb felfedezésének tekinthetjük [1, 2]. A penicillint először a II. világháborúban harcoló katonák kezelésére használták, azonban nem sokkal később (miután kidolgozták a tömeggyártáshoz szükséges fermentációs technológiát) a civilek gyógyszeres kezelésére is alkalmazni kezdték [2, 3]; ezzel véget ért az ún. *pre-antibiotikum éra*, melyben még a banális infekciók is letálisak lehettek [4]. Az antibiotikumok definíció szerint olyan vegyületek, melyek képesek a mikroorganizmusok szervezetén belüli elpusztítására vagy szaporodásuk gátlására. Az antibiotikumok ún. szelektív toxicitása arra vezethető vissza, hogy olyan molekuláris célpontokon (30S vagy 50S riboszóma) vagy életfontosságú bakteriális életfolyamatokon (sejtfalszintézis-gátlás) fejtik ki a hatásukat, amelyek a humán szervezetben jobbra nincsenek jelen vagy másképp mennek végbe. Az antibakteriális szereket

Az antibiotikumok felfedezése megalapozta a mai modern egészségügyi ellátást, melynek számos területe nem jöhetett volna létre ezen szerek megjelenése nélkül. Az antibiotikumokra rezisztens baktériumok megjelenése és terjedése globális népegészségügyi problémát jelent, melynek megoldása inter-szektoriális lépéseket igényel minden érdekelt fél bevonásával. A 21. század elejére egyre nyilvánvalóbbá válik, hogy az antimikrobiális szerek kutatás/fejlesztése nem tud lépést tartani a bakteriális rezisztencia-viszonyok folyamatos változásával, emellett pénzügyi okokra hivatkozva a nagy gyógyszerfejlesztő cégek is egyre inkább elfordulnak az új antimikrobiális szerek fejlesztésétől, így ezek feladatát a kisebb, start-up cégek vették át. Jelen közlemény célja, hogy összefoglalja az antibiotikum kutatás/fejlesztés és rezisztencia aktuális vonatkozásait, az elmúlt évtizedben megjelent antimikrobiális szereket, illetve az aktuális és érdekes kutatási stratégiákat (ideális antibiotikum-modell, fajspecifikus platform, antibiotikum-alternatívák) az antimikrobiális gyógyszerfejlesztés területén.

Rövidítések jegyzéke

ATP: adenosin-trifoszfát;
CDC: Amerikai Járványvédelmi Központ;
ECDC: Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ;
EMA: Európai Gyógyszerügynökség;
ETH: etionamid;
EU: Európai Unió;
FDA: Amerikai Gyógyszerügynökség;
IDSA: Amerikai Infektológiai Társaság;
IMI: Innovative Medicines Initiative;
INH: izoniazid;
MDR: multidrog-rezisztens;
MET: metronidazol;
NHS: Brit Nemzeti Egészségügyi Szolgálat;
ND4BB: New Drugs 4 Bad Bugs;
NNSZR: Nemzeti Nozokomiális Surveillance Rendszer;
PBP: penicillin-kötő-fehérje;
QoL: életminőség;
MRSA: meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*;
PDR: pándrog-rezisztens;
PYR: pirazinamid;
QIDP: Qualified Infectious Disease Product;
VRE: vankomycin-rezisztens *Enterococcus*;
WHO: Egészségügyi Világszervezet;
XDR: kiterjedt rezisztenciával rendelkező;
US: Egyesült Államok;
USD: amerikai dollár

Kulcsszavak: antibiotikum, multidrog-rezisztencia, kutatás-fejlesztés, ideális antibiotikum, alternatív szerek

eredetük szerint gyakran fosztják ún. kemoterápiás szerekre (melyeket tisztán kémiai szintézis útján állítanak elő, pl. szulfonamidok) és antibiotikumokra (más mikroorganizmusok által termelt vegyületek, pl. penicillinek), azonban napjainkban az antibiotikum kifejezés használata a legelterjedtebb, míg a kemoterápia kifejezést döntően a daganatellenes terápia esetén alkalmazzuk [2, 3]. Továbbá kiemelendő, hogy a legtöbb antibiotikumot napjainkban ún. félszintetikus módszerrel állítják elő (pl. penicillin-származékok esetén az alapvázat fermentáció útján, majd ezen intermediereken végeznek el szerkezeti módosításokat, hogy hozzájussanak a kívánt végső vegyülethez) [2, 3]. A jelenleg elérhető antibiotikumok támadáspont szerinti felosztása az **I. táblázatban** látható.



Gajdács Móri (1992-) gyógyszerész diplomáját 2016-ban szerezte meg az SZTE Gyógyszerésztudományi Karán, angol-magyar egészségstudományi szakfordító-tolmács diplomáját 2018-ban az SZTE Általános Orvostudományi Karán. PhD fokozatát 2019-ben szerezte meg az SZTE AOK Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskolájában, az Orvosi mikrobiológia/Kísérletes kemoterápia programban. 2016 és 2019 között tapasztalatokat szerzett az orvosi mikrobiológiában, mind az alap kutatás, mind a rutin mikrobiológiai diagnosztika területén. Jelenleg az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet munkatársa.

I. táblázat

Antibakteriális szerek felosztása támadáspontjuk alapján

Sejtfalszintézis-gátló szerek	
–	Béta-laktámok (penicillinek, cefalosporinok, karbapenemek, monobaktámok)
–	Glikopeptidek és lipoglikopeptidek (vankomicin, oritavancin)
–	Bacitracin, foszfomicin, izokinotinsav-hidrazin ¹ , etambutol ¹ , D-cikloszerin ¹
Sejtmembránra ható szerek	
–	Polipeptidek (kolisztin)
–	Lipopeptidek (daptomicin)
Fehérjesszintézis-gátló szerek	
–	Aminoglikozidok
–	Tetraciklinek
–	MLKS antibiotikumok (makrolidek, linkózamidok, ketolidek, sztreptograminok)
–	Oxazolidinonok (linezolid)
Nukleinsav szintézis-gátló szerek	
–	Antimetabolitok (szulfonamidok, trimetoprim)
–	„Valódi” nukleinsav szintézis-gátlók (fluorokinolonok)

¹Tuberkulózis terápiajában használatos szere

Az antibiotikumokra rezisztens baktériumok megjelenése és terjedése globális népegészségügyi problémát jelent, melynek megoldása átfogó és intersektoriális lépéseket igényel minden érdekelt fél (betegek és egészségügyi dolgozók: racionális alkalmazás; gyógyszerkutatók és cégek: új antimikrobiális szerek fejlesztése, klinikai vizsgálatok; államigazgatás, *stakeholder*ek mozgósítása) bevonásával [5, 6]. Számos nemzetközi szakmai szervezet által közölt állásfoglalás hívja fel a figyelmet a rezisztencia-probléma súlyosságára: az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) évente kb. 400.000 multidrog rezisztens (MDR) infekciót, 25 millió kórházban töltött napot és kb. 25.000 fő többlethalalozást becsült, míg az Amerikai Járványvédelmi Központ (CDC) 2 millió MDR infekciót és kb. 23.000 fő többlethalalozást jelentett évente [7, 8]. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szakemberei egyértelmű összefüggést találtak a MDR kórokozók által okozott infekciók és a negatív klinikai kimenetel között, míg a Brit Nemzeti Egészségügyi Szolgálat (NHS) 2050-től évente 10 millió halálesetet és 100 billió USD pénzügyi terhet becsül MDR-infekciók következményeként [9, 10]. Az antibiotikum-rezisztencia következményeit az egészségügyi szektorban az **II. táblázat** foglalja össze. Klinikai mikrobiológiai és farmakoterápiai szempontból fontos megkülönböztetni az MDR (egy vagy több antibiotikumra rezisztens törzs, legalább három antibiotikum-osztályban), kiterjedt rezisztenciával rendelkező (XDR; két antibiotikum-osztályt leszámítva minden más szerre rezisztens) és pándrog-rezisztens (PDR: minden antibiotikumra rezisztens) baktérium törzseket [6, 11].

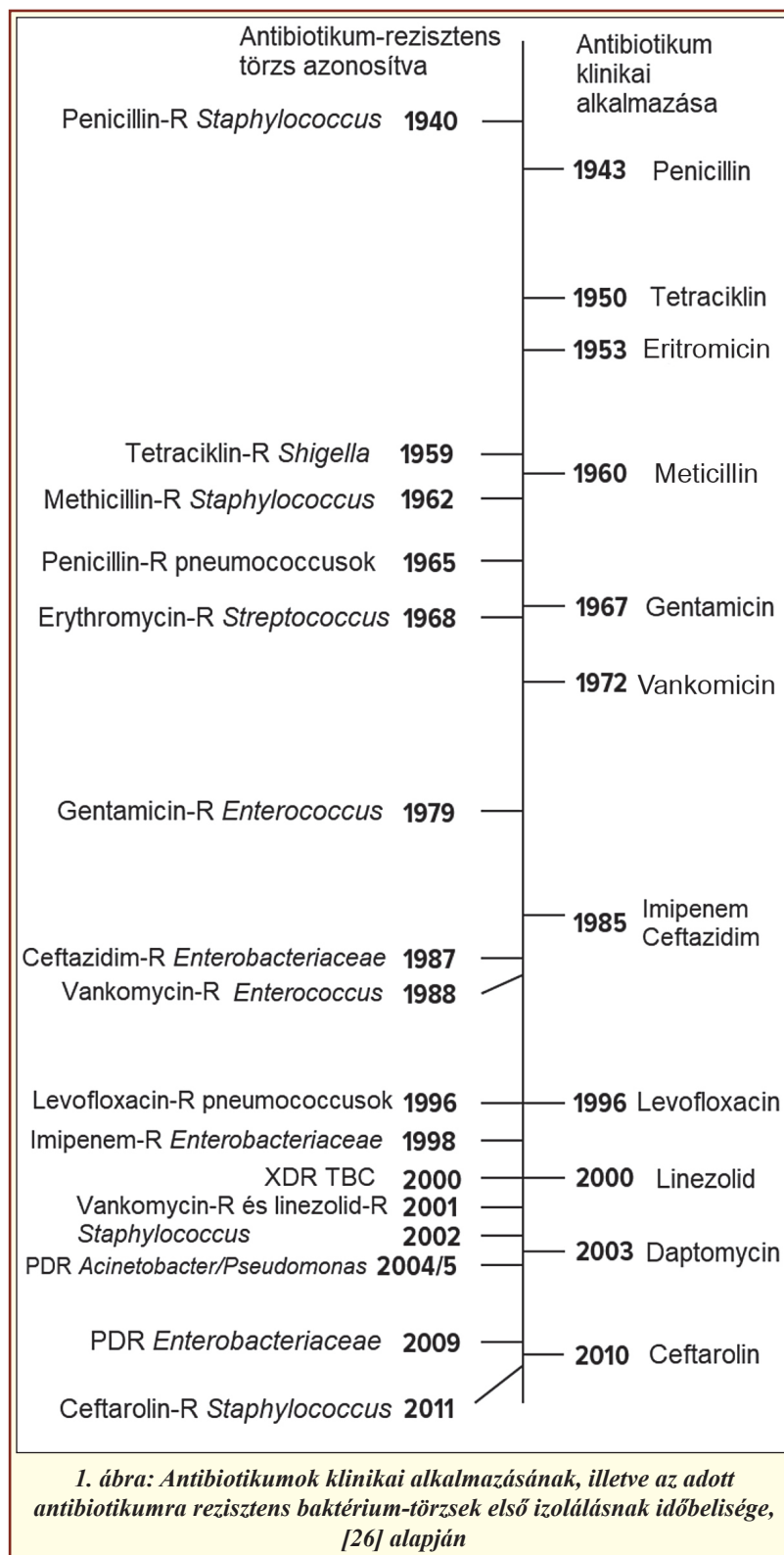
Klinikai jelentőségük és a rezisztencia-szintek drámai emelkedése miatt az ún. „*ESKAPE*” kórokozók (az angol *escape* szó analógiájára; a rövidítés megalakítása az Amerikai Infektológiai Társasághoz [IDSA] fűződik [12, 13]) kapják a legnagyobb figyelmet, mind

népegészségügyi szempontból, mind az új antibakteriális szerek fejlesztése tekintetében: ebbe a csoportba az **E**: *Enterococcus faecium*, **S**: *Staphylococcus aureus*, illetve újabban a *Stenotrophomonas maltophilia*, **K**: *Klebsiella pneumoniae* vagy újabban **C**: *Clostridioides difficile*, **A**: *Acinetobacter baumannii*, **P**: *Pseudomonas aeruginosa*, **E**: *Enterobacter* spp., illetve újabban a teljes *Enterobacteriaceae* család tartozik [14-17]. A fent említett MDR/nozokomiális infekciókban jelentős kórokozók prevalenciáját a hazai Nemzeti Nozokomiális Surveillance Rendszer (NNSZR) is követi [18]. Az ESKAPE kórokozók még inkább a figyelem középpontjába kerültek, miután a WHO nemzetközi, antibiotikum-fejlesztési politikára vonatkozó ajánlásában prioritás-patogéneknek nyilvánította ezeket a mikroorganizmusokat [19]. Természetesen ez nem azt jelenti, hogy a nem-ESKAPE kórokozók kevésbé fontosak lennének a klinikumban a terápiás rezisztencia szempontjából [20].

A baktériumok számos különböző mechanizmuson keresztül képesek az antibiotikumok bakteriosztatikus/baktericid hatásának ellenállni: pl. a szerek enzimatis degradációján keresztül (β -laktamázok, aminoglikozid-bontó enzimek), a célmolekulák megváltozásán keresztül (pl. penicillin-kötő-fehérjék [PBP-k], bakteriális topoizomeráz-enzimek mutációja), a gyógyszerek csökkent felvétele (porin mutációk) vagy intenzívebb kipumpálásán keresztül, az efflux pumpa fehérjék túltermelésének (pl. AcrAB-TolC a bélbaktériumokban) köszönhetően [21, 22].

Antimikrobiális szerek fejlesztése

A 21. század elejére egyre nyilvánvalóbbá válik, hogy az antimikrobiális szerek kutatás/fejlesztése és forgalomba hozatala nem tud lépést tartani a bakteriális rezisztencia-viszonyok folyamatos (és romló tendenciát mutató) változásával [23, 24]. Az antibiotikum-kutatás



„aranykorában” (1940-1960-as évek) a napjainkhoz hasonlóan terjedtek az akkor elérhető antibiotikumokkal szemben rezisztens kórokozók, de ebben az időszakban, illetve az elkövetkező pár évtizedben (1960-1980-as évek) az új hatásmechanizmusú szerek és a meglévő szerek szerkezeti módosításával (a *derivatizáció* kora) előállított származékok elegendőek voltak ahhoz, hogy a rezisztenciamérleg nyelvét az egészségügy oldalán

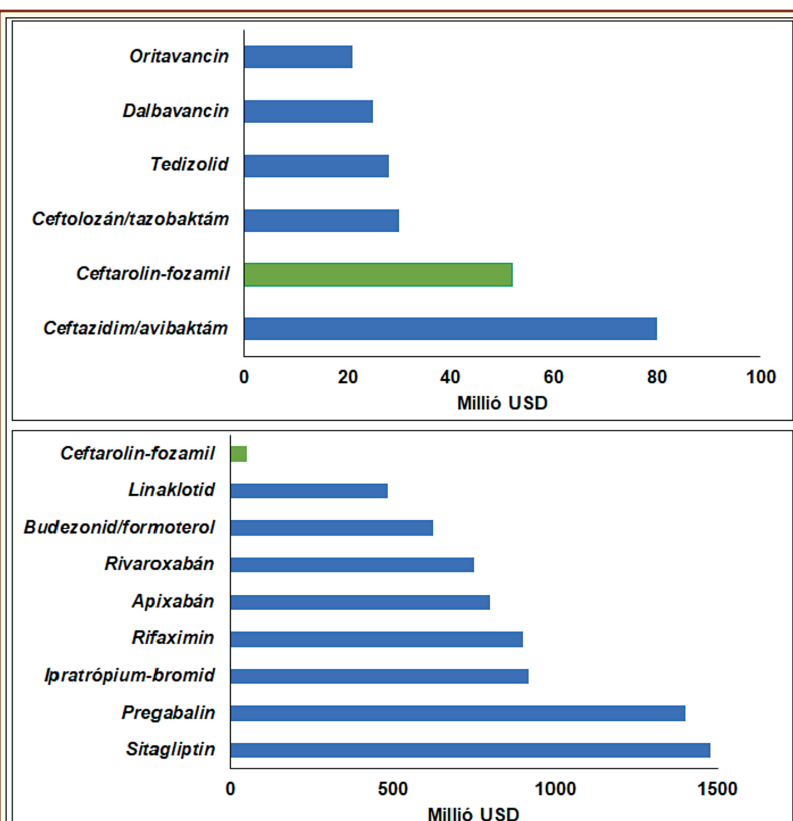
tartsa (**1. ábra**) [25, 26]. Ez a tendencia az 1980-as évek végére azt eredményezte, hogy a gyógyszerfejlesztés fókuszosa a krónikus, nem fertőző betegségek kezelésének irányába tért át, melynek következtében a fejlesztett és forgalomba hozott új antibiotikumok száma drasztikusan csökkent [27]. A fluorokinolonok bevezetése óta új, széles hatásspektrumú antibiotikum nem került forgalomba: a ceftarolin, a ceftobiprol, az oxazolidinonok (linezolid, tedizolid) és a daptomicin „csak” az életet veszélyeztető Gram-pozitív infekciókban (pl. MRSA, VRE), míg a kolisztin (melynek klinikai alkalmazását az 1960-as években először elvetették, toxikus mellékhatásai miatt) és az új β -laktám/ β -laktamáz-kombinációk döntően az MDR Gram-negatív infekciók terápiájában jelentősek. A jelenleg fejlesztés alatt álló ceftarolin/avibaktám (egy 5. generációs, anti-MRSA cefalosporin és egy újgenerációs β -laktamáz-gátló vegyület) kombináció lehet az első, valóban széles antibakteriális spektrummal rendelkező gyógyszerkészítmény [24,28].

A gyógyszerfejlesztő cégek egyre inkább elfordulnak az új antimikrobiális szerek fejlesztésétől: a *Novartis*, az *AstraZeneca*, a *Sanofi*, a *Bristol-Myers-Squibb* és az *Allergan* mind kivonultak az antimikrobiális kutatás-fejlesztés területéről [29]. A gyógyszercegek kivonulása az antimikrobiális farmakológia területéről egyszerű pénzügyi elvek mentén magyarázható: egy új farmakon kutatás-fejlesztése a preklinikai fázisban, majd a klinikai vizsgálatok megszervezésével komoly pénzügyi befektetéssel (értsd: rizikóval) jár, nincs garancia a befektetések megtérülésére, a potenciálisan új szer indikációs területől függetlenül. Ha az elmúlt 50 évben forgalomba hozott új antibiotikum-csoportok számát tekintjük, belátható, hogy a preklinikai (laboratóriumi) kutatási fázisból klinikai fázisba, majd

forgalomba hozott szerek aránya rendkívül alacsony [29]. Az antibiotikumok csupán alacsony-közepes haszonkulccsal forgalmazhatók, szemben az újgenerációs daganatellenes szerekkel és a krónikus betegségek terápiájában (antihipertenzív szerek, koleszterinszintcsökkentők, antiasztmatikumok) alkalmazott szerekkel szemben, az utóbbi esetben pedig akár a generikus termékek fejlesztése és forgalmazása is jövedelmező lehet

(2. ábra) [26, 30, 31]. Az új antibiotikumokat döntően már csak olyan súlyos esetekben alkalmazzák (pl. intenzív terápiás osztályokon kezelt betegek), ahol nincs más adekvát terápiás alternatíva és a terápia hossza is a lehető legrövidebb [30, 31]. Ezen túlmenően az új antibiotikumokkal szemben is idővel elkerülhetetlenül megjelennek a rezisztens patogének (1. ábra), így tovább rövidítve klinikailag releváns élettartamukat [26]. Az új terápiás irányelvek megjelenése ellenére (amelyek már tartalmazzák ezeket a szereket) az új antibiotikumok alkalmazásának továbbá gátat szab azok (a már meglévő generikus készítményekhez képest) magas ára: jó példák erre a lipoglikopeptidek (indikációs terület: komplikált bőr- és lágyrészinfekciók, közösségben szerzett és noszokomialis pneumonia), illetve a fidaxomicin (indikáció: *C. difficile* enterocolitis), amelyek helyett továbbra is döntően vankomicint (az előbbi esetben parenterálisan, az utóbbiban *per os*) alkalmaznak [24]. Habár egyre több ország honosít meg ún. állami-magán (*public-private*) partnerkapcsolatokat a gyógyszercégekkel (így biztosítva a pénzügyi ösztönzést azoknak a gyógyszercégeknek az antimikrobiális kutatás-fejlesztéshez, akik a veszteséges gazdasági paraméterek miatt léptek ki a piacról), napjainkban az antimikrobiális gyógyszerfejlesztést döntően a kisebb, start-up biotechnológiai cégek végzik [32]. Ezek a kisebb vállalatok a 2010-es évek óta viszonylag sikeresen „újraélesztették” ezt a területet, még ha a legtöbb származék a már ismert gyógyszer csoportok derivátuma is (lásd III. táblázat) [33, 34]. Az FDA a „10x20 Initiative” keretein belül célul tűzte ki, hogy 2020-ra 10 új, szisztémásan alkalmazható antibiotikum kerüljön forgalomba az Egyesült Államokban: ennek ösztönzésére (ha a készítmény *Qualified Infectious Disease Product* [QIDP] jelölést kap) a releváns forgalomba-hozatali kérelmek gyorsított elbírását biztosítja (*priority review*), ezen felül további 5 év szabadalmi időt is biztosít a tulajdonosoknak [35]. Az EMA *Innovative Medicine Initiative* (IMI) programján belül elindításra került a *New Drugs 4 Bad Bugs* (ND4BB) alprogram, hasonló előnyöket biztosít az antimikrobiális fejlesztésben részt vevő gyógyszercégeknek [36].

Az új antibiotikumok hasznosak lehetnek a súlyos, MDR-bakteriális infekciók kezelésében, azonban valószínűsíthető, hogy klinikai relevanciájuk majd csak hosszabb alkalmazásuk során dől el.



2. ábra: Forgalomba hozott gyógyszer-molekulák által generált pénzügyi hozam a piaci megjelenésüket követő 2 évben (millió USD-ban), [26] alapján

Felső ábra: újonnan megjelent antimikrobiális szerek; Alsó ábra: Ceftarolin-fozamil összehasonlítása krónikus, nem fertőző betegségek terápiájában használt szerekkel

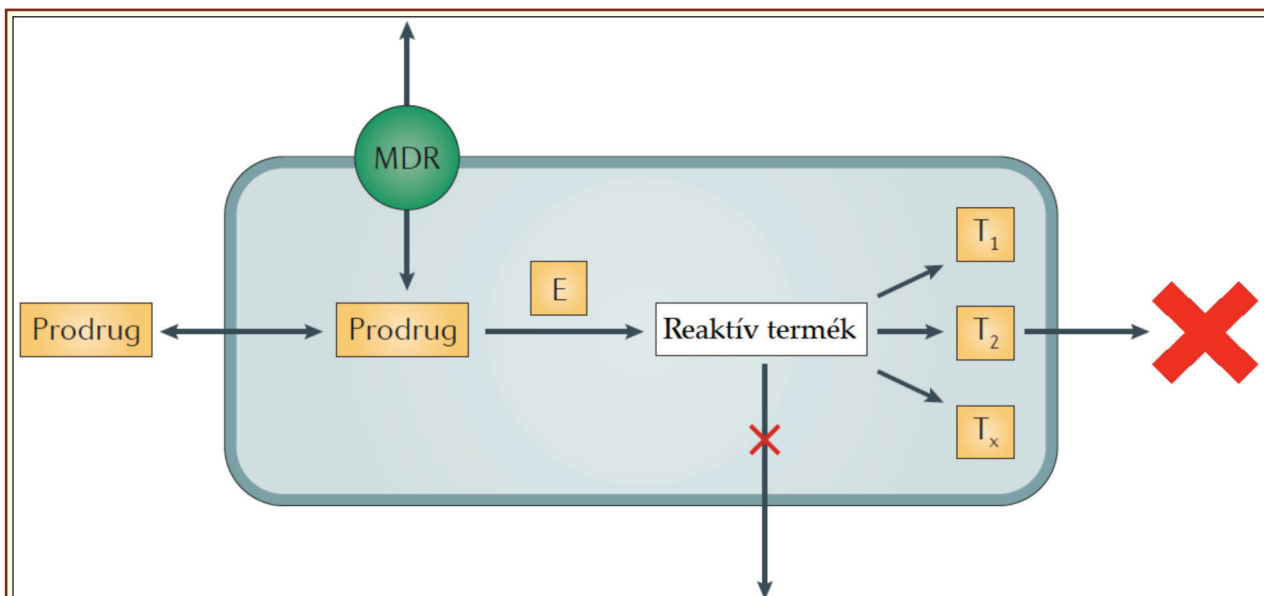
Az „ideális” antibiotikum, alternatívák az antibiotikumokra

Az antimikrobiális gyógyszerfejlesztés számos szakértője egyetért abban, hogy a jövőbeni antibiotikumok fejlesztését nagyban elősegítené egy ún. „ideális” antibiotikum meghatározása (az ideális gázok analógiájára) meghatározása, iránymutatásként a gyógyszerkémikusoknak, kísérletes farmakológusoknak és egyéb érdekelt feleknek a potenciális vezérmolekulák kiválasztásában [24, 37]. Az ideális modell antibiotikum (vagy más néven „prodrug” modell antibiotikum) széles spektrumú, baktericid hatással rendelkezik: a modell központi tézise, hogy a molekula antibakteriális hatását úgy fejtsse ki, hogy a baktérium-sejtbe történő bejutása után a „prodrug” forma egy baktérium-specifikus enzim által egy nem-specifikus, kifejezetten reaktív terméké alakuljon, amely irreverzibilis, kovalens kötésekkel alakít ki több, egymástól független baktericid sejtalkotóval, így a baktériumsejtek elpusztulásához vezet (3. ábra) [24, 37]. A molekula jelen tulajdonsága több szempontból is fontos lehet: a kovalens kötés garantálja, hogy a molekula a baktérium intracelluláris terében akkumulálódni fog és megakadályozza, hogy azt különféle proton- vagy ATP-

III. táblázat

Az elmúlt évtizedben (2009-2019 között) az Amerikai Gyógyszerügynökség (FDA) és az Európai Gyógyszerügynökség által forgalomba hozatali engedélyt szerzett antibiotikumok ([34] alapján)

Hatóanyag neve	Törzskönyvezett neve [US: FDA alapján], [EU: EMA alapján]	Hatástani csoport
Doripenem	Doribax™ [US], Finibax™ [EU]	Karbapenem
Ceftarolin-fozamil	Teflaro™ [US], Zinforo™ [EU]	Cefalosporin
Ceftobiprol-medokaril	Zevtera™ [US], Mabelio™ [EU]	Cefalosporin
Ceftolozán/tazobaktám	Zerbaxa™ [US, EU]	Cefalosporin/klasszikus β -laktamáz-gátló
Ceftazidim/avibaktám	Avycaz™ [US, EU]	Cefalosporin/újgenerációs β -laktamáz-gátló
Meropenem/vaborbaktám	Vabomere™, Carbavance™ [US, EU]	Karbapenem/újgenerációs β -laktamáz-gátló
Imipenem/cilasztatin-Na/relebaktám	Recarbrio™ [US, EU]	Karbapenem/újgenerációs β -laktamáz-gátló
Telavancin	Vibativ™ [US]	Vankomicin-származék (lipoglikopeptid)
Dalbavancin	Dalbavance™ [US], Xydalba™ [EU]	Vankomicin-származék (lipoglikopeptid)
Oritavancin	Orbactiv™ [US/EU]	Vankomicin-származék (lipoglikopeptid)
Eravaciklin	Xerava™ [US]	Tetraciklin-származék
Omadaciklin	Sevsara™ [US]	Tetraciklin-származék
Sareciklin	Nuzyra™ [US]	Tetraciklin-származék
Bedaquilin	Sirturo™ [US, EU]	Diarilkinolon
Delafoxacin-meglumin	Baxdela™ [US]	Fluorokinolon
Finafloxacin	Nuzyra™ [US]	Fluorokinolon
Tedizolid	Sivextro™ [US, EU]	Oxazolidinon
Plazmomicin	Zemdri™ [US]	Újgenerációs aminoglikozid (neoglikozid)
Fidaxomicin	Dificid™ [US], Difclir™ [EU]	Makrociklusos antibiotikum
Lefamulin	Xentela™ [US]	Pleuromutilin



3. ábra: Az ideális antibiotikum-modell sematikus ábrázolása, [24] és [37] alapján

MDR: multidrug efflux pumpák; E: konzervált bakteriális enzim; T_1 , T_2 , T_x : egymástól független, esszenciális és konzervált bakteriális célpontok (targetek)

IV. táblázat

Az ideális antibiotikum-modell összefoglalása (molekula- és kórokozó-specifikus tulajdonságok) ([24] és [37] alapján)**Molekula-specifikus**

- *Per os* is hatékonyan alkalmazható
- Prodrug, amely egy bakteriális enzim hatására aktiválódik
- Biopharmaceutical Classification System I-es kategóriába tartozik
- Akkumulálódik a makrofágokban, professzionális ölsejtekben
- Nincs teratogén hatása, biztonságosan alkalmazható terhesség és szoptatás alatt, illetve gyermekkorban
- Nincsenek gyógyszerinterakciók
- A gyógyszer (vagy az antibakteriális hatású derivátuma) változatlanul távozik a szervezetből

Kórokozó-specifikus

- Széles-spektrumú baktericid hatású (beleértve: Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok, *Mycoplasma* és *Ureaplasma* fajok és intracelluláris patogének)
- Hatékony a biofilmben található és a perzisztálásra képes kórokozók ellen
- Nagyon alacsony (nanomólos tartományban) koncentrációban is kifejti antibakteriális hatását
- Hatékony farmakokinetikailag nehezen hozzáférhető területen is (pl. tályogok, a központi idegrendszer, csontszövet)
- Több, egymástól független, esszenciális bakteriális sejtalkotót fejt ki a hatását
- A baktérium-sejteken belül kovalens, irreverzibilis kötéseket alakít ki (kizárva így az efflux-mediálta kipumpálást)

mediált transzportfehérjék kipumpálják a baktérium-sejtből; ezen túlmenően, a több, egymástól független célpont pedig biztosítja, hogy ellene rezisztencia ne alakulhasson ki egy lépéses (*single-step*) mutációk következtében (vö.: fluorokinolon-rezisztencia) [38]. A prodrug-forma az emlős szervezetre vonatkozóan farmakológiaiailag inert (amely elérhető lehet a molekula intelligens gyógyszerkémiai tervezésén vagy egy technológiai megoldáson keresztül), így a potenciális mellékhatások, ill. gyógyszerinterakciók az alkalmazása során elkerülhetők (3. ábra) [24, 37]. Az ideális antibiotikum tulajdonságai a IV. táblázatban kerültek összefoglalásra. Az említett elméleti molekulára megállapított fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságok alapján szükség lehet a laboratóriumi screening módszerek módosítására és optimalizálására is [37].

Felmerülhet a kérdés, hogy az ideális antibiotikum megtervezése és előállítása mennyire realisztikus koncepció: habár elég valószínűtlen, hogy valaha is megjelenik egy olyan szer, amely az összes felsorolt tulajdonságnak megfelel, bizonyos módszertani korlátok figyelembe vételével vannak olyan, jelenleg is alkalmazott antimikrobiális szerek, amelyek jól közelítik az ideális antibiotikumot. Ilyen a *metronidazol* (MET; illetve az 5-nitroimidazol-származékok) egy széles-spektrumú antibiotikum anaerob infekciókban (amelyet ezen kívül anti-protozoon szer *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* és *Entamoeba histolytica* infekciókban), az *etionamid* (ETH), az *izoniazid* (INH) és a *pirazinamid* (PYR) pedig mind a *Mycobacterium tuberculosis* infekciók kezelésében releváns. Mind a négy szerre jellemző, hogy baktericid hatásúak, egy- vagy több prokarióta enzim aktiválja őket intracellulárisan (INH: piruvát:ferredoxin- ill. piruvát:flavodoxin-oxidoreduktáz; ETH: flavin-monooxygenáz; PYR: kataláz-peroxidáz; INH: pirazinamidáz/nikotinamidáz), antibakteriális hatásukat több, nem specifikus célpont ellen fejtik ki és az anti-TBC szerek a metabolikusan inaktív

(dormans) formák ellen is hatékonyak bizonyultak [39-42]. Ezzel a fejlesztési stratégiával szöges ellentétben van az ún. fajspecifikus gyógyszerkutatási stratégia (*species-specific platform*) ahol a széles spektrumú hatás helyett célzott hatást várnak egy baktériumfaj (vagy esetleg nemzetség) ellen. A fajspecifikus platform terméke a *bedaquilin*, egy diarilkinolon-származék, és egy *Mycobacterium*-specifikus támadásponton (F_1F_0 -ATP-áz gátlása) fejt ki hatását [24,34,37].

A bakteriális infekciók kezelésében nem szabad megelégedni számos alternatív terápiás stratégiáról: ilyenek lehetnek különféle *adjuvánsok* fejlesztése (például a β -laktamáz enzimek, melyeket már sikeresen alkalmazunk; de hasonló elven hatékonyak lehetnek az efflux pumpa-gátló vegyületek és immunstimuláló szerek), bakteriális *sejt-sejt kommunikáció* (ún. quorum sensing) *gátlószerei*, az *antimikrobiális peptidok* és a *bakteriofágok* alkalmazása, *monoklonális antitestek* termeltetése a baktériumok virulencia-determinánsai ellen (pl. antitoxinok, így hatás-talanítva a kórokozókat toxoinfekciókban) és az új *védőoltások* fejlesztése (prevenciós stratégia az MDR-kórokozók ellen) [43]. Habár az alternatív antimikrobiális szerek közül kevés jutott még túl a preklinikai kutatási fázison, jelentőségük az elkövetkező pár évtizedben drasztikusan megnövekedhet.

Összefoglalás

Az antibiotikumok felfedezése megalapozta a mai modern egészségügyi ellátást, melynek számos területe (modern sebészet, neonatológia, immunszuppresszált betegek ellátása) nem jöhetett volna létre ezen szerek nélkül. Azonban a mikroorganizmusok is aktívan reagáltak a kihívásra, és a 1940-es évek óta az emberiség szélmalomharcot vív az új és új rezisztens kórokozók megjelenésével, azonban az elmúlt 20-30 évben a rendelkezésünkre álló terápiás arzenál „elapadóban” volt.

A fertőző betegségek terápiája és az antibiotikum-rezisztens kórokozók globális terjedése valószínűleg a 21. század egészségügyének egyik legfontosabb megoldandó és mindenkit egyformán érintő problémája lesz. Az antibiotikumok racionális és indikációknak megfelelő alkalmazásán túl (az ún. *antibiotic stewardship* tevékenység keretein belül, különösen az újonnan forgalomba hozott szerek tekintetében) [44, 45], az antimikrobiális kutatás-fejlesztés hatásfokán is sok múlik, a rezisztencia-viszonyok aktuális alakulásának függvényében. A nagy K+F kapacitással rendelkező gyógyszerkutató cégek motiválása az antimikrobiális gyógyszerpiacra való újra belépésre nagyban elősegítené a MDR kórokozók által okozott infekciók terápiáját.

Érdekeltségek

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

IRODALOM

1. Gaynes, R.: Emerg. Infect. Dis. 23, 849–853 (2017).
2. Tan, S.Y., Tatsumura, Y.: Singapore Med. J. 56, 366–367 (2015).
3. Patnaik, P.R.: Crit. Rev. Biotechnol. 20, 1–15 (2000).
4. Adedeji, W.A.: Ann. Ib. Postgrad. Med. 14, 56–57 (2016).
5. Gajdács, M., Paulik E., Szabó A.: Gyógyszerészet 63, 26–30 (2019).
6. Gajdács, M.: Egészségfejlesztés 60, 31–36 (2019).
7. ECDC/EMA Joint Technical Report (2009). The Bacterial Challenge: Time to React. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (letöltve 2019. 09. 23.)
8. CDC Antibiotic/Antimicrobial Resistance (AR/AMR). https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html (letöltve 2019. 09. 23.)
9. O'Neill, J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. https://amr-review.org/sites/default/files/AMRReviewPaper-Tacklingacrisisforthehealthandwealthofnations_1.pdf (letöltve 2019. 09. 23.)
10. World Health Organisation. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance (2014). pp. 1–256. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1 (letöltve 2019. 09. 23.)
11. Leclercq, R., Cantón, R., Brown, D.F.J., Giske, C.G., Heisig, P.; MacGowan, A.P., et al.: Clin. Microbiol. Infect. 19, 141–160 (2013).
12. Boucher, H.W., Talbot, G.H., Bradley, J.S., Edwards, J.E., Gilbert, D., Rice, L.B., et al.: Clin. Infect. Dis. 48, 1–12 (2009).
13. Santajit, S., Indrawattana, N.: Biomed. Res. Int. 2016, 2475067 (2016).
14. Gajdács, M.: Antibiotics 8, 52 (2019).
15. Gajdács, M., Urbán, E.: Diseases 7, 41 (2019).
16. Gajdács, M., Ábrók, M., Lázár, A., Burián, K.: Medicina 55, 356 (2019).
17. Gajdács, M., Burián, K., Terhes, G.: Antibiotics 8, 143 (2019).
18. Az Országos Epidemiológiai Központ Tájékoztatója a Nemzeti Nosocomiális Surveillance Rendszer 2017. évi eredményeiről (2018). https://www.antsz.hu/data/cms88661/NNSR_2017.pdf (letöltve 2019. 09. 23.)
19. World Health Organization (WHO): Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics (2018). https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf (letöltve 2019. 09. 23.)
20. Gajdács, M.: Infect. Dis. (London) 51, 710–713 (2019).
21. Chang, H.-H., Cohen, T., Grad, Y.H., Hanage, W.P., O'Brien, T.F., Lipsitch, M.: Microbiol. Mol. Biol. Rev. 79, 101–116 (2015).
22. Nikaido, H.: Annu. Rev. Biochem. 78, 119–146 (2009).
23. Medina, E., Pieper, D.H.: Curr. Top. Microbiol. Immunol. 398, 3–33 (2016).
24. Gajdács, M.: Molecules 24, 892 (2019).
25. Lyddiard, D., Jones, G.L., Greatrex, B.W.: FEMS Microbiol. Lett. 363, fnw084 (2016).
26. Ventola C.L.: Pharmacy&Therapeutics 40, 277–283 (2015).
27. Darrow, J.J., Kesselheim, A.S.: N. Engl. J. Med. 370, e39 (2014).
28. Zhou, M., Chen, J., Liu, Y., Hu, Y., Liu, Y., Lu, J., Zhang, S., Yu, Y., Huang, X., Yang, Q., et al.: Clin. Infect. Dis. 67, S206–S216 (2018).
29. Projan, S.J.: Curr. Opin. Microbiol. 6, 427–430 (2003).
30. Hughes, D., Karlén, A.: Ups. J. Med. Sci. 119, 162–169 (2014).
31. Spellberg, B.: Crit. Care 18, 228 (2014).
32. Boggs, A.F., Miller, G.H.: Clin. Microbiol. Infect. 10, 32–36 (2004).
33. Coates, A.R., Halls, G., Hu, Y.: Br. J. Pharmacol. 163, 184–194 (2011).
34. Gajdács, M., Albericio, F.: Antibiotics 8, 129 (2019).
35. Infectious Diseases Society of America (IDSA): Clin. Infect. Dis. 50, 1081–1083 (2010).
36. Kealey, C., Creaven, C.A., Murphy, C.D., Brady, C.B.: Biotechnol. Lett. 39, 805–817 (2017).
37. Lewis, K.: Nat. Rev. Drug Discov. 12, 371–388 (2013).
38. Spengler, G., Kincses, A., Gajdács, M., Amaral, L.: Molecules 22, 468 (2017).
39. Jeverica, S., Kolenc, U., Mueller-Premru, M., Papst, L.: Anaerobe 47, 64–69 (2017).
40. Zhang, Y., Shi, W., Zhang, W., Mitchison, D.: Microbiol. Spectr. 2, 2 (2014).
41. Wang, F., Langley, R., Gulten, G., Dover, L.G., Besra, G.S., Jacobs, W.R., Sacchettini, J.C.: J. Exp. Med. 204, 73–78 (2007).
42. Unissa, A.N., Subbian, S., Hanna, L.E., Selvakumar, N.: Infect. Genet. Evol. 45, 474–492 (2016).
43. Wright, G.D.: Trends Microbiol. 24, 862–871 (2016).
44. Ha, D.R., Haste, N., Gluckstein, D.P.: Am. J. Lifestyle Med. 13, 373–386 (2017).
45. Gajdács, M., Paulik E., Szabó A.: Acta Pharm. Hung. 88, 249–252 (2018).

GAJDÁCS M.*, ZUPKÓ I.: **The antibiotic resistance crisis: can pharmaceutical companies keep up with the pace?**

The discovery and clinical use of antibiotics laid the foundations for today's modern medicine, many branches of healthcare could not have been established without the use of these agents. The emergence and spread of antibiotic-resistant bacteria is a global concern for public health that requires intersectoral action involving all relevant stakeholders. In the beginning of the 21st century, it has become increasingly apparent that research and development of novel antimicrobials cannot keep up with the ever-changing developments in bacterial resistance, and major pharmaceutical companies are increasingly turning away from new antimicrobials for financial reasons, therefore smaller, start-up companies had to take over, in the field of antimicrobial drug development. The purpose of this review is to summarize the current developments in antibiotic research, development and antibiotic resistance, to discuss the antimicrobials that have emerged over the past decade, and to report on current and interesting research strategies in this field (ideal antibiotic model, species-specific platform, alternatives to antibiotics).

¹Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet,

6720 Szeged, Eötvös utca 6., Magyarország

*Levelező szerző: gajdacs.mario@pharm.u-szeged.hu;



G Y Ó G Y S Z E R É S Z E T – 2 0 2 0 .

**T
á
v
o
k
t
a
t
á
s**

A továbbképzés szakmai tartalma

A 2007 júliusában megkezdett távoktatási program 2020-ban is folytatódik. A Gyógyszerészet előfizetői részére rendelkezésre álló távoktatásban évente tíz alkalommal 2 dolgozatot veszünk számitásba, a folyóiratban ikonnal jelölve meg őket. A kreditpontos továbbképzés céljára olyan dolgozatokat választunk, amelyek az alkalmazott farmakológia, gyógyszertechnológia, gyógynövény-alkalmazás, kémiai ismeretek, szervezéstudomány területekről szólnak. Így minden évben lehetőség nyílik e területek mindegyikének lefedésére és ezzel a naprakész általános gyógyszerészeti ismeretek továbbképzés keretében történő megszerzésére.

A szerezhető kreditpontok száma

A távoktatásban regisztrált és a tesztkérdésekre legalább 75%-ban jó választ adó résztvevőknek évente összesen 20 kreditpont jóváírására kerül sor.

A részvétel feltétele

Minden Gyógyszerészet előfizetéshez egy gyógyszerész regisztrációját tudjuk biztosítani, akinek nevét az előfizető adja meg. A továbbképzésben résztvevő gyógyszerész elektronikus úton küldi be a megoldásokat, amelyek alapján a pontigazolást naptári év végén adjuk ki.

Amennyiben egy munkahelyről több gyógyszerész kíván a továbbképzésben részt venni, az MGYT a második, harmadik... előfizetés esetén 25%-os kedvezményt biztosít.

Technikai tudnivalók

A Gyógyszerészet januári számától – hasonlóan a 2008-ban kialakított gyakorlathoz – évi tíz alkalommal, alkalmanként két dolgozatot jelentetünk meg a távoktatási program keretében. A kiválasztott dolgozatokat „bagoly” piktogrammal jelöljük. A dolgozatokhoz tartozó kérdéseket a lap utolsó oldalán közöljük. Minden dolgozathoz három-három egyszerű feleletválasztós kérdés tartozik, kérdésenként egy jó válasszal. A válaszok beküldésére mindig a tárgyhónapot követő hónap utolsó napjáig van lehetőség (tehát pl. a januári Gyógyszerészetben közölt kérdésekre adott válaszokat február 28-ig kell beküldeni).

A távoktatási programba bejelentkezettek a tesztkérdésekre adott válaszokat az MGYT honlapján (www.mgyt.hu) – előzetes regisztrációt és kódszám-igénylést követően – van lehetőségük megadni.

A Gyógyszerészet folyóiratban, 2020-ban tervezett továbbképző közlemények témái

Minőségbiztosítás a gyógyszerészetben napjainkban

- *farmakovigilancia*

Fejezetek a farmakoterápiából

- *korszerű antibiotikum terápia*
- *biológiai gyógyszerek a daganatterápiában*

A gyógyszertechnológia aktuális kérdései:

- *pulmonáris gyógyszerbevitel*
- *a készülő FoNo VIII. újdonságai*

Gyógyszerészi gondozás a gyakorlatban:

- *obezitás kezelése*

Növényi szerek helye a mai gyógyszerkincsben

- *új drogok a Ph. Eur. 9.-ben*

Gyógyszerészettörténeti közlemények

Jelentkezés módja és határideje

Jelentkezni 2019. december 1-től lehet az MGYT honlapján lévő jelentkezési lap kitöltésével.

A 2019. évi jelentkezésekre 2020. február 15-ig van lehetőség. A GYOFTEX-rendszerbe történő regisztrálás a résztvevő feladata, a pontszámokat a Titkárság rögzíti.

Figyelem! Mindenkinnek, aki a távoktatásban részt kíván venni, jelentkeznie kell, függetlenül attól, hogy 2019-ben résztvevője volt-e a távoktatásnak. Minden részletkérdésben felvilágosítást ad a Titkárság (1085 Budapest, Gyulai Pál utca 16., tel.: 483 1466, fax: 483-1465, e-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu)

Felhívás a 2020. évi Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre

Tisztelt Fiatal Gyógyszerész Kollégák!

A Rozsnyay Mátyás Emlékversenynek 2020. május 15-17. között a Bács-Kiskun megyei Kecskemét ad otthont.

A Rozsnyay Mátyás Emlékverseny célja továbbra is az, hogy a gyógyszerellátásban dolgozó fiatal gyógyszerészek szakmai munkájuk gyakorlása mellett, a tudományos munkában való jártasságukat is fejleszthessék, szinten tartásra ösztönözzék, előadói és a vitakészségüket fejlesszék.

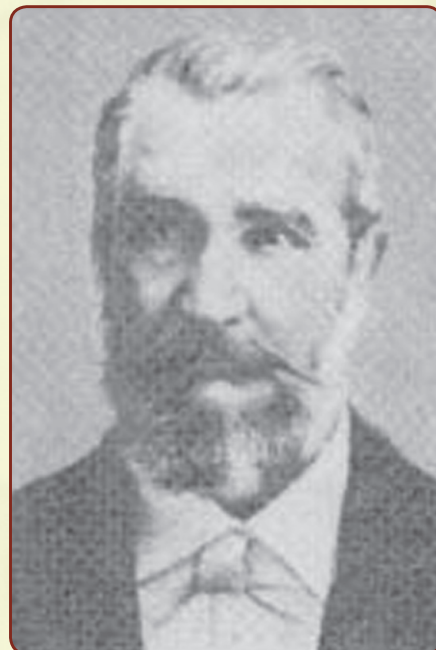
A jelentkezési feltételek is változatlanok

Versenyzőnek jelentkezhet minden olyan MGYT tagsággal rendelkező, 35 éves kor alatti gyógyszerész, illetve aki diplomáját 10 éven belül szerezte meg, munkáját közforgalmú, vagy intézeti gyógyszerellátásban látja el, vagy a gyógyszerkereskedelemben illetve a gyógyszerfelügyelet területén dolgozik.

Várjuk fiatal kollégáink jelentkezését!

Folyamatosan frissülő információ a Gyógyszerészet című szaklapban és az MGYT honlapján található (www.mgyt.hu).

*A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Elnöksége és
a Rozsnyay Mátyás Emlékverseny Elnöksége*



A 2020. évi Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre meghirdetett témák és konzulensek listája



Kedves Fiatal Gyógyszerészek!

A 2020. évre az alábbi kollégák hirdettek meg választható, kidolgozható témákat a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre. Jelentkezni a témákra a konzulens neve mellett megadott e-mail vagy telefonos elérhetőségen lehet. Természetesen a meghirdetett témajavaslatok mellett – egyéni megbeszélés alapján – egyéb témaötletekkel is meg lehet keresni a konzulenseket!

Minden érdeklődő fiatal kollégának sikeres felkészülést kívánunk, és hálásan köszönjük minden jelentkezett konzulensnek az együttműködést!

MGYT Ifjúsági Bizottság

Konzulens neve, munkahelye/címe és elérhetőségei	Meghirdetett témák 2020-ra
Kovácsné Balogh Judit SE-GyTK, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet 1092 Budapest, Hőgyes Endre utca 7. e-mail: kovacsne_balogh.judit@pharma.semmelweis-univ.hu tel.: +36-20-663-2457	Thromboembóliás betegek gyógyszereszi gondozása
	Gyógyszerhamisítás, mit tehet a gyógyszerész?
	Mesterséges táplálás gyógyszereszi gyakorlata tumoros betegek körében
	Magisztrális gyógyszerkészítmények alkalmazása tumoros betegek életminőségének javításában
	Gyógyszerbiztonság, betegbiztonság aktuális kérdései
Bácskay Ildikó és Gyermán Anna DE-GyTK, Gyógyszertechnológiai Tanszék – 4032 Debrecen, Nagyterdei körút 98. e-mail: bacsokay.ildiko@pharm.unideb.hu	Öngyógyítás irányításának lehetősége a közforgalmú gyógyszertárban
Prof. Blázovics Anna SE-GyTK, Farmakognóziás Intézet – 1085 Budapest, Üllői út 26. e-mail: blazovics.anna@pharma.semmelweis-univ.hu vagy: blaz@drog.sote.hu	Alternatív gyógymódok és a placebo hatás
	Gyógyhatású élelmiszereink rákbetegségekben
	Algák a gyógyításban és élelmezésben
Fittler András PTE-GyTK, Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár 7624 Pécs, Honvéd u. 3. e-mail: fittler.andras@pte.hu, tel.: +36-20-556-6509	Internetes gyógyszerforgalmazás helyzete és veszélyei, online gyógyszertárak szakmai értékelése
	A gyógyszereszképzés hazai és nemzetközi helyzetének vizsgálata és fejlesztésének lehetőségei
	Illegális és legális online gyógyszerforgalmazó honlapok hálózati mintázatának vizsgálata
Hankó Balázs SE-GyTK, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet – 1092 Budapest, Hőgyes Endre utca 7. e-mail: hanko.balazs@pharma.semmelweis-univ.hu, tel.: +36-1-217-0927	Háziorvos és gyógyszereszi szakmai együttműködés modellje
	A megfelelő gyógyszeralkalmazás gyógyszereszi minimál intervenciók modellje
	Hiányhelyzetek és azok kezelése a gyógyszerellátásban
Horváth Györgyi PTE-GyTK, Farmakognóziás Intézet – 7624 Pécs, Rókus u. 2. e-mail: horvath.gyorgyi@gytk.pte.hu	Illóolaj-tartalmú készítmények a gyógyszertári gyakorlatban és hatékonyságuk EBM értékelése
Matuz Mária SzTE-GyTK, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet – 6725 Szeged, Szikra utca 8. email: mmatuz@gmail.com, tel.: +36-62-544-921	Húgyúti panaszokkal a gyógyszertárat felkereső betegek gyógyszereszi gondozása.
Prof. Soós Gyöngyvér SzTE-GyTK, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet – 6725 Szeged, Szikra utca 8. e-mail: soos@pharm.u-szeged.hu	Gyógyszertári gyógyszerkészítő eszközök minőségi és finansziális értékelése: kenőcskészítés hagyományosan vs. automatizált keverővel
	E-recepthez: Mi marad a felhőben? Primér non-adherencia dg szerint elemezve
	Non-starter: tudatos nem kiváltó. MIÉRT?
	Kvalitatív vizsgálat (beteginterjúk)
	Kórházba behozott gyógyszer; előnyök és kockázatok
	A gyógyszertári szolgálat lehetőségei az idősebb betegek terápiás együttműködésének javítására; potenciálisan nem megfelelő készítmények „szűrése”
	Öngyógyítási szokások a versenyző gyógyszertárának vonzáskörzetében
	Közgyógyszer ellátottak gyógyszer alkalmazása
	Klinikai gyógyszervizsgálatok: a gyógyszerész, mint „látó” (unblinded) közreműködő
	Nem onkológiai betegek biológiai terápiás lehetőségei / új típusú mellékhatások
	A gyógyszerregegyeztetés (medication reconciliation) gyakorlata; működtetésének feltételei
	Antibiotikum stewardship hazai implementálásának lehetőségei.
Takács Gábor Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Intézeti Gyógyszertár – 1121 Budapest, Pihenő út 1. email: pharmasailor@gmail.com	Divatos étrendkiegészítők, aktuális csodaszerek hatékonyságának bizonyítékokon alapuló értékelése.
	Az új innovatív onkológiai terápiák valós eredményességének értékelése
Tábi Tamás SE-GyTK, Gyógyszerhatástani Intézet – 1089 Budapest, Nagyváradi tér 4. e-mail: tabi.tamas@pharma.semmelweis-univ.hu, tamas.tabi.mgyt@gmail.com	A D-vitamin reneszánsza - Új „indikációk” a bizonyítékok és veszélyek tükrében
	Terhes vitaminok: bizonyított hatások, spekulációk, kockázatok
	Fluorokinolon antibiotikumok alkalmazása - Újratervezés?
Vida Róbert PTE-GyTK, Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár 7624 Pécs, Honvéd u. 3. és Rókus u. 2. e-mail: vida.robert@pte.hu, tel.: +36-20-324-6229	Gyógyszerhiányok szakmai és gazdasági értékelése
	Gyógyszeralkalmazás áttekintése és kölcsönhatások szűrése a gyógyszertári gyakorlatban
Prof. Zelkó Romána SE-GyTK, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet – 1092 Budapest, Hőgyes Endre utca 7. e-mail: zelko.romana@pharma.semmelweis-univ.hu, tel.: +36-20-825-9621	Személyre szabott magisztrális gyógyszerkészítés lehetőségei a gyógyszertárban
Zemplényi Antal PTE-GyTK, Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár, Farmakoökonomia nem önálló Intézeti Tanszék – 7624 Pécs, Honvéd u. 3. e-mail: zemplenyi.antal@pte.hu	Valós környezetben gyűjtött egészségügyi adatok (real-world data) elemzése gyógyszerterápiák megítéléséhez.
	Gyógyszerek költség-hatékonysági elemzése.

AKTUÁLIS OLDALAK

Gyógyszerészet 62. 746-749. 2018.

Kémiai Nobel-díj a lítium-ion akkumulátorok megalkotásáért

ASvéd Királyi Tudományos Akadémia a 2019. évi kémiai Nobel-díjat egyenlően megosztva John B. Goodenough-nak, M. Stanley Whittingham-nek és Akira Yoshino-nak (1. ábra) ítélte oda a lítium-ionos akkumulátorok megalkotásáért.



1. ábra: John B. Goodenough, M. Stanley Whittingham és Akira Yoshino (fotók: Mitch Jacoby/C&EN; Binghamton University; The Japan Prize Foundation)

Az egész életünket átszövi és behálózza az elektronika. Mobiltelefonok, tabletek, laptopok, okosórák és head-set-ek vannak nálunk lépten-nyomon, és tudomást se veszünk arról, milyen kényelmessé is váltak a hétköznapijaink ezeknek az eszközöknek is köszönhetően. Az, hogy ez megvalósulhatott sok egyéb mellett épp az idei kémiai Nobel-díj nyertes felfedezéseknek köszönhető: a lítium-ionos akkumulátorok kifejlesztésének, amelyek nap mint nap energiával látják el hétköznapi tárgyainkat, és sok más fontos eszközt is. De mielőtt az akkumulátor fejlesztésében résztvevők munkáját áttekintenénk, vessünk egy pillantást a szóban forgó kémiai elemre.

Főszerepben: a lítium

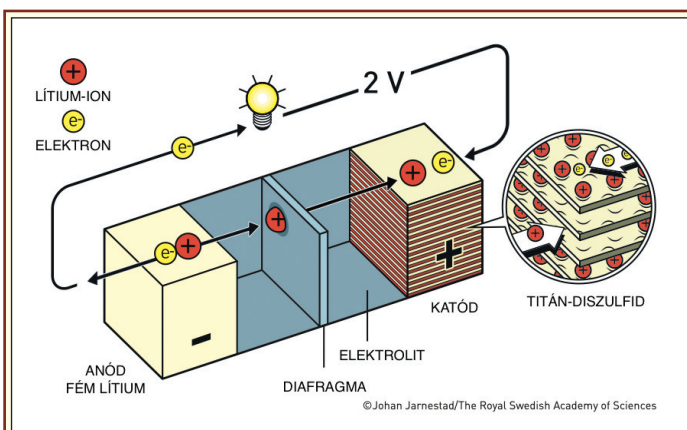
A lítium egyike annak a három elemnek (a hidrogén és hélium mellett), amely az ősrobbanás pillanatában keletkezett. A csillagokban történő magfúzió során folyamatosan termelődik, azonban az idősebb égitestekben hélium atomokká transzmutálódik. Felfedezése Johan August Arfwedson és Jöns Jacob Berzelius svéd kémikusok nevéhez fűződik, akik 1817-ben az Utöbánya egyik ásványából tisztítva kinyerték sóját. A nevét Berzelius adta a görög „*lithos*” szó után, ami követ jelent, ezzel utalva arra, hogy a földkéregből nyer-

ték ki. Tiszta fém lítiumot William Thomas Brande állított elő először lítium-oxid elektrolízisével 1821-ben. A lítium a periódusos rendszerben az alkálifémek csoportjába (I.A) tartozik, a rendszáma 3. Halmazállapotát tekintve lágy fém, melynek atomtömege 6,9 g/mol és sűrűsége mindössze 0,535 g/cm³. Nevezhetnénk akár a periódusos rendszer pehelysúlyú versenyzőjének is, és részben emiatt is terelődött rá a figyelem az 1950-es évek energiakutatásában és akkumulátor fejlesztésében. A fém lítiumból egy elektron leadással (a Li⁺/Li standard elektród potenciálja -3,05 V) könnyen keletkezik a kationja. Éppen emiatt szinte bármivel reagál. Távol kell tartani a víztől és levegőtől: ez az egyetlen fém, amely már szobahőmérsékleten is kölcsönhatásba lép a nitrogénnel. Ezen tulajdonságai miatt a fém lítiummal nagyon körültekintően kell bánni, így az akkumulátorfejlesztés egyik sarkalatos pontja is a lítium biztonságos felhasználhatóságának megvalósítása volt. Lítiummal kapcsolatos elektrokémiai tanulmányokat már 1913-ból is olvashatunk, de az elem és akkumulátorkutatással kapcsolatban csak az 1960-as, '70-es években kezdtek felfigyelni rá. A fent említett tulajdonságai miatt ahhoz, hogy a lítium ilyenféle felhasználásra alkalmas legyen, biztosítani kellett, hogy az elektrolit teljesen vízmentes legyen. 1958-ban William S. Harris doktori disszertációjában különböző

ciklikus észtereket vizsgált elektrolitként. Az egyik ilyen a propilén-karbonát volt, amit lítium-halogenidekkel is tesztelt. Az eredményeit széleskörűen elismerték, és a karbonátok mind a mai napig fontos elektrolitoknak számítanak.

Elemek és akkumulátorok

Az elemeket elektromos áram termelésére használjuk, ami kémiai folyamatok következménye. A galvánelemek felépítése és működése viszonylag egyszerű. A galváncella két elektródából áll, amik közé egy fogyasztót kapcsolva áramkört hoznak létre, miközben az elektródák között a különböző töltött részecskék elválasztására szolgáló elektrolit található. Az elektródákat gyakran egy fizikai gát, úgynevezett diafragma is elválasztja egymástól, nehogy rövidzárlat keletkezzen az áramkörben. A negatív póluson, az anódon elektronleadás, azaz oxidáció történik, és ezzel egyidőben a pozitív póluson, a katódon elektronfelvétel, tehát redukció játszódik le. Ez a folyamat spontán megy végbe, és a cella két pólusa között mérhető feszültség nagyban függ az elektródpotenciáloktól. Az újratölthető elemek, vagy más néven akkumulátorok esetében ez a folyamat külső elektromos áram hatására megfordítható. Természetesen ez már nem lesz spontán folyamat, és energiát fog igényelni. A legelső elem a *Volta*-ról elnevezett oszlop volt. Ebben a rendszerben a cink volt az anód, a réz a katód, és a két fémlapot elektrolitba áztatott bőrlapok választották el. Levegő jelenlétében a fém réz katódból CuO keletkezett, míg ennek távollétében hidrogén-gáz fejlődött a rézlap felületén. Az elszigeteltségtől függően a *Volta*-oszlop 0,8-1,1 V feszültséget volt képes előállítani, ami már elegendő volt arra, hogy mikor *Volta* bemutatta a találmányát, szikrákat tudott csíholni vele. Ennek láttán *Bonaparte Napoleon* grófi címet adományozott neki. A manapság már mindenhol fellelhető ólom-sav akkumulátort *Wilhelm J. Sinstedén* dolgozta ki 1854-ben, és *Gaston Planté* fejlesztette tovább 1859-1860 táján. 1881-ben *Camille A. Faure* révén nyerte el mai formáját, és elkezdődött az ipari mértékű gyártása. Az elve a *Volta*-oszlopén nyugodott, és ez volt az első újratölthető elem, azaz akkumulátor. Ebben az esetben mindkét elektróda ólom, és a kettő közül az egyiknek részben PbO_2 -nak kell lennie. A kettő között kénsavas elektrolit található. A kisülés során az anód ólom oxidálódik PbSO_4 -tá, miközben a katód PbO_2 -ja is PbSO_4 -tá redukálódik. Ebben az esetben a cellafeszültség már 2 V. Például egy 12 V-os autóakkumulátorban 6 ilyen cellát kapcsolnak sorba. Egy következő mérföldkö az akkumulátorfejlesztésben az volt, mikor 1899-ben *Waldemar Jungner* leírta az első Ni-Fe és Ni-Cd elemeket. Ezeket követték aztán 1989-ben a nikkel-fém hidrid elemek (Ni-MH) és akkumulátorok. A lítium



2. ábra: Whittingham akkumulátora

ideje 1972-ben érkezett el, mikor *Brian C. H. Steele* konferenciát szervezett az olaszországi Belgirate-ban. A meghívottak az akkortájt vezető elem- és akkumulátorkutatók voltak. A megbeszélések egyik fő témája az volt, hogyan lehetne a rendkívüli elektrokémiai tulajdonságokkal bíró lítiumot megszelídíteni, hogy energia tárolására alkalmas eszközökben tudják felhasználni.

Az olajválság hatása

Az 1950-es évekre jelentős mértékben megnőtt a benzinüzemű gépjárművek száma, ennek következtében egyre nagyobb gondot okozott a nagyvárosi szmog. Ez, és az a felismerés, hogy a kőolaj nem kifogyhatatlan erőforrás, több olajcégben megkondította a vészhangot. Elektromos járművekbe és alternatív energiaforrásokba kellett fektetniük, ha biztosítani akarták piaci túlélésüket. Az egyik olajipari óriáscég, az Exxon, egy nagyobb beruházás során az alapkutatósokhoz az akkor fellelhető legkiválóbb energiatudósokat fogadta fel, és teljeskörű szabadságot kínált nekik bármit is csináljanak, amíg ahhoz nem használnak kőolajat. *Stanley Whittingham* egyike volt azoknak, akik 1972-ben az Exxon-hoz társultak. A Stanford Egyetemről érkezett, ahol olyan szilárd anyagokat kutattak, amelyekbe töltéssel rendelkező ionokat lehetett ágyazni a bennük található atomi méretű üregek miatt. Ezt a jelenséget interkalációnak nevezzük. Ezen anyagok tulajdonságai megváltoznak amikor ionokat ejtünk csapdába bennük.

Interkalált katódok és a Whittingham-féle lítium akkumulátor

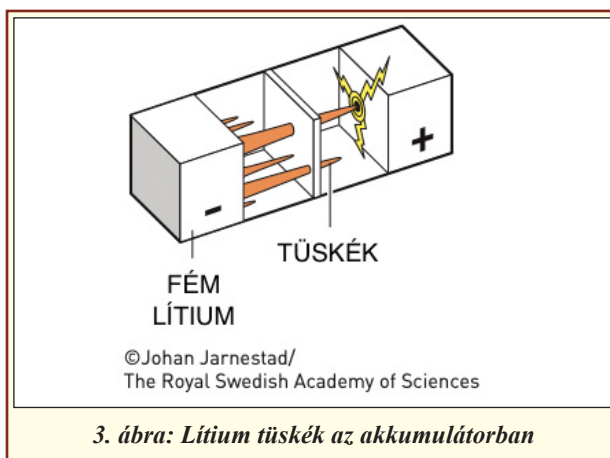
Ekkortájt a lítium akkumulátorokkal kapcsolatban az volt az elképzelés, hogy az anódnak fém lítiumnak kell lennie és ehhez kell megfelelő katódot találni. Viszont több feltételnek is teljesülnie kell a katód anyagára nézve:

– rendelkezzen olyan szerkezettel, hogy az inter-

kaláció során bekövetkező nagy mennyiségű szabadenergia változást lehetővé tegye, lehetőség szerint minél nagyobb sztöchiometriai tartományban;

- legyen képes fogadni az érkező ionokat széleskörű sztöchiometriai tartományban anélkül, hogy a szerkezet lényegesen megváltozna;
- az alkáli ion mutasson nagy diffúziós képességet a szerkezetben;
- az interkaláció folyamata legyen reverzibilis;
- mutasson jó elektromos vezetőképességet;
- legyen oldhatatlan az elektrolitban és ne lépjen kölcsönhatásba azok alkotóelemeivel;
- legyen működőképes közel hétköznapi körülmények között.

A figyelem az MX_2 -típusú fém-oxidokra és -szulfidokra esett, mivel ismeretesek voltak olyan rétegzett szerkezetű származékaik, amelyek alkalmas kötőhelyet kínálhattak a lítium-ionoknak. Az egyik ilyen vegyületet, a TiS_2 -ot *Walter Rüdorff* írta le 1965-ben. Fém lítiumot oldott cseppfolyós ammóniában és a TiS_2 -dal reagáltatva $Li_{0.6}TiS_2$ szerkezetű terméket kapott. Ezt az interkalációs jelenséget *Jean Rouxel* és munkatársai, illetve *M. Stanley Whittingham* és *Fred Gamble* tanulmányozták tovább, és azt találták, hogy a lítium interkalációja során Li_xTiS_2 szerkezetű vegyület keletkezik, ahol $0 < x \leq 1$. Mindeközben elhanyagolható mértékű a rácsszerkezet tágulása. Ezen fellelkesülve *Whittingham* további hasonló tulajdonságú anyagokat kezdett kutatni, és 1976-ra sikerült bemutatni az első működőképes akkumulátort (2. ábra). A cella anódja fém lítium volt, míg a katód TiS_2 , az elektrolit pedig $LiPF_6$ porpilén-karbonátban oldva. Az elektromotoros ereje 2,5 V-ot ért el, az áramsűrűsége pedig 10 mA/cm²-t. Az elektrokémiai folyamatot teljes mértékben meg lehetett fordítani, tehát az akkumulátor tölthető volt. Egy szélesebb körben alkalmazott változat esetében TiS_2 port keverték össze teflonnal amit egy acél maghoz erősítettek, majd ezt polipropilén filmréteggel és fém lítiummal vették körül. Amikor ezt $LiClO_4$ -ot tartalmazó dimetoxietán-tetrahidrofuran elegybe merítették a cella 1100 töltési ciklus után is alig veszített az újratölthetőségéből. Ezeknek az eredményeknek köszönhetően indult meg az akár 45 Wh-s akkumulátorok gyártása az Exxon-nál. Viszont a $LiClO_4$ túl instabillnak bizonyult, így lecserélték a biztonságosabb lítium-tetrametilborátra. Ugyanakkor jelentkezett egy igen súlyos probléma ezekkel az akkumulátorokkal kapcsolatban. A töltési ciklusok folyamán apró lítium tűskék kezdtek el növekedni a fém felszínén (3. ábra). Ez odáig fajulhatott, hogy egy-egy tűske átszúrhatta a diafragmát és elérve a másik pólusig rövidzárlatot és akár tüzesetet is előidézhetett. Emiatt a kereskedelmi forgalomba szánt akkumulátorok fejlesztése lelassult, és újabb alternatív anódok lehetőségét kezdték el keresni. Az egyik ilyen megoldás az volt, hogy az anód anyagába (pl. grafitba)

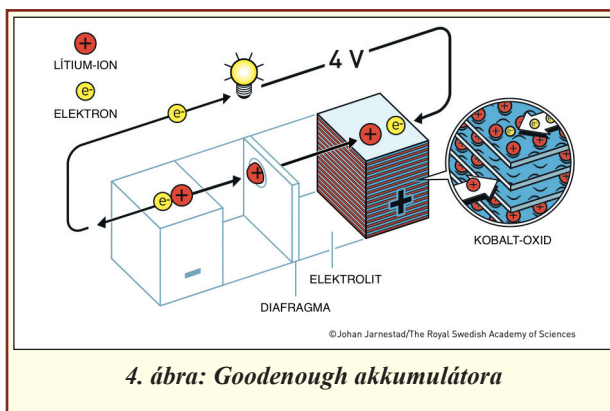


3. ábra: Lítium tűskék az akkumulátorban

ionos formában ágyazták a lítiumot. A lítium-ionokat ebben az esetben hat szénatom veszi körül, így a teljesítmény romlik, a biztonság ugyanakkor javul. Viszont az újratöltés már problémát jelent, mivel a grafit az elektrolit anyagaival is kölcsönhatásba lép, aminek következtében az elektródák tönkremennek. Ennek fényében úgy látszott az jelentheti a megoldást, ha újabb típusú elektrolitokat találnak.

A teljesítmény növelése

John Goodenough sok éven keresztül dolgozott a Lincoln Laboratóriumnál a Massachusetts Institute of Technology (MIT) berkein belül. Az ott tartózkodása alatt könyvelhette el a véletlen elérésű memória (RAM) kifejlesztését, ami mind a mai napig a számítástechnika egyik meghatározó része. Mikor azonban a nagy-britanniai Oxford Egyetemen egy professzori állást ajánlottak neki szervesetlen kémiából, azonnal élt a lehetőséggel, és bekapcsolódott az energiakutatás világába. Ekkoriban az anód-kutatás problémáival párhuzamosan a katód fejlesztésén is többen dolgoztak, hogy nagyobb elektromotoros erőt érjenek el. Az áttörést 1979-80-ban érték el *Goodenough* és munkatársai, amikor rájöttek, hogy az MX_2 szerkezetnek megfelelő oxigén-csoport vegyülete, a CoO_2 szintén képes interkalálni a lítium-ionokat, és emiatt potenciális katódjelölt lehet. A keletkező Li_xCoO_2 analóg szerkezetű a Li_xTiS_2 -vel, és a CoO_2 rétegek közötti van der Waals

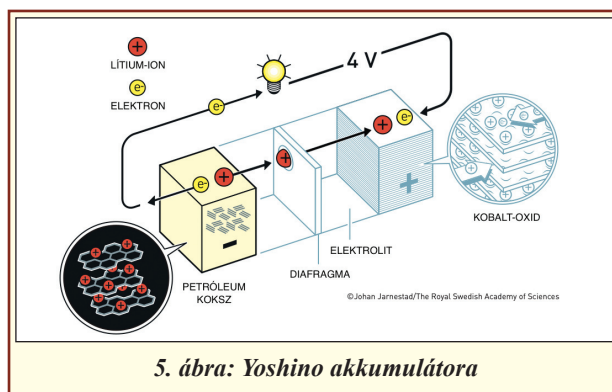


4. ábra: Goodenough akkumulátora

résbe anélkül férnek be a lítium-ionok, hogy azok jelentősen megváltoztatnák a rácsszerkezetet. *Goodenough* azzal érvelt, hogy ha az X egy kis elektronegativitású elem, akkor a kation felvétel folyamatával együtt nagy negatív előjelű szabadenergia változás történik, ami magas cellafeszültséget eredményez. Az érvelés helyesnek bizonyult, ezzel az elrendezéssel 4-5 V-nyi feszültséget voltak képesek előállítani (4. ábra).

Széntartalmú anódok

A szénnel és grafittal tett kísérletek kudarca új, alternatív megoldásokat sürgetett. Az áttörés 1985-ben jött el, amikor *Akira Yoshino*-nak, a japán Asahi Kasei Vállalat egyik dolgozójának figyelme a petróleum koksra terelődött. *Yoshino* először az újdonságnak számító, vezetésre alkalmas polimert, a poli-acetilént használta anódnak, majd hamar áttért a gőzfázisban növesztett szénszálakra, míg végül a hőkezelt petróleum koksznál kötött ki. Utóbbiról tudott volt, hogy kristályos és nemkristályos módosulatok keveréke, amelyről kiderült, hogy bizonyos arányú kristályos módosulatot tartalmazva stabil és nagy teljesítményű katód anyag lehet. A nemkristályos részek megvédik a kristályost a szétmállástól, az pedig nagy mennyiségű lítium-iont képes interkalálni. A rendszer szerkezete nem változik az ionok folyamatos beágyazódásától és a szükséges elektrokémiai körülmények megteremtésétől sem. Ennek köszönhetően *Yoshino* egy hatékony, működőképes akkumulátort tudott megalkotni, a következő elrendezésben: petróleum koksba interkalált lítium-ion anód, *Goodenough*-féle Li_xCoO_2 katód (ami kis mennyiségű ónt is tartalmaz), polietilén vagy polipropilén diafragma, és propilén-karbonátban oldott LiClO_4 , mint elektrolit. A biztonsági tesztek során az akkumulátorra többször nehéz vassúlyokat dobtak, azonban az sérülései ellenére sem okozott tüzesetet, ellentétben fém lítiumot tartalmazó társaival. A felfedezések és fejlesztések végül egy kereskedelmi forgalomba hozható akkumulátorhoz vezettek 1991-ben. A petróleum koks anód, Li_xCoO_2 katód és propilén-karbonátban oldott LiPF_6 elektrolit együttese 4,1 V feszültséget volt képes előállítani, energiasűrűsége közel 80 Wh/kg-nak, illetve 200 Wh/l-nek bizonyult (5. ábra). Ezen tulajdonságai miatt a piacon lévő versenytársakkal szemben gyorsan nagy népszerűsége tett szert, és megalapozta a vezeték nélküli eszközök forradalmát. Ezzel egyidőben derült ki, hogy megfelelő elektrolitot alkalmazva a grafit is használható elektró-



5. ábra: Yoshino akkumulátora

daként. A magas olvadáspontja miatt figyelmen kívül hagyott etilén-karbonátról pedig kiderült, hogy egy úgynevezett szilárd elektrolit interfázist hoz létre a grafit felületén, ezzel megvédve azt a sérüléstől és szétmállástól. A felfedezés hamar széleskörűen elterjedt, és a következő generációs akkumulátorok már ezt tartalmazták, elérve a 4,2 V feszültséget és 400 Wh/l energiasűrűséget. A fejlesztés ezek után se állt le, és rengeteg újítás, illetve alternatív megoldás került bevezetésre. Említést érdemel két újabb katód anyag, melyek a *Goodenough*-féle vegyületek csoportjába tartoznak: a spinell oxidásványok körébe tartozó $\text{Li}_x\text{Mn}_2\text{O}_4$, illetve az olivin típusú szilikátásvány Li_xFePO_4 (LFP). Az utóbbi, noha kisebb potenciálú rendszert alkot, viszont sokkal stabilabb, és jobb töltési ciklusszám érhető el vele.

Záró gondolatok

Mint ahogyan sok más energiahordozónak, a lítium-ion akkumulátorok gyártásának is vannak káros környezeti hatásai. Ugyanakkor környezeti szempontból hatalmas előnyt is jelentenek. A nagy teljesítményű akkumulátorok kifejlesztése lehetővé tette a tisztább, megújuló energia hatékony tárolását valamint elektromos járművek előállítását, így csökkentve az üvegházhatásért felelős káros anyag kibocsátást. *John Goodenough*, *Stanley Whittingham* és *Akira Yoshino* munkája megteremtette a megfelelő feltételeket egy vezeték- és fosszilis üzemanyagmentes társadalom számára, ami hatalmas haszon és segítség az emberiség jövője szempontjából.

Köteles István

Készült a Svéd Királyi Tudományos Akadémia hivatalos, a 2019-es kémiai Nobel-díj tudományos háttérét bemutató anyagai alapján. Forrás: www.nobelprize.org

A GYÓGYSZERÉSZI KOMMUNIKÁCIÓRÓL¹

A HATÉKONY GYÓGYSZERÉSZI TANÁCSADÁS ALAPVETŐ KOMMUNIKÁCIÓS ELEMEI

1. Hatékony információátadás

A szükséges információt megfelelő struktúrában és a lehető legrövidebben kell közölni a beteggel! Fontos a szóbeli információáradat megfelelő tagolása, szünetek tartása is, ennek megfelelően a legfontosabb információk írásban is rögzíthetők. A kialakult beszélgetés során nem szabad megfélemlíteni a legfontosabb tartalmi elemek nyomatékosításáról, megismétléséről és a vizsgakérdésről sem! A szóbeli kommunikáció kiegészíthető írásos tájékoztatással. Ebben az esetben mindenképpen hiteles, szakmai anyagokat kell használni!

2. Aktív, értő figyelem – a beteg meghallgatása

Törekedni kell a figyelmet tükröző visszajelzésekre! Ezek lehetnek non-verbális elemek pl. mimika, tekintet, testtartás, de lehetnek verbális elemek is, mint a parafrázis. (A parafrázis a beteg egy-egy mondatának elismétlése, átfogalmazása az aktív figyelem részeként.)

3. Empátia

Az empátia kifejezésének gyakorlati technikái a következők.

- **Érzelmi visszatükrözés:** a beteg által igazából ki nem mondott, de az ő szavaiból kirajzolódó érzelmek megfogalmazása a gyógyszerész által.
- **Normalizálás:** annak a kifejezése, hogy a beteg által elmondottak az ő szemszögéből nézve teljesen érthetőek, de szakemberként igyekezni kell más nézőpontokat megnyitni előtte és segíteni neki.
- **Átkeretezés:** a betegünk által elmondott tartalom értelmezési lehetőségei közül a pozitív jelentéstartalom kihangsúlyozása, megerősítése, illetve vissza-jelzése a számára.

4. Meggyőző kommunikáció

A meggyőzés fő útvonala a racionális érvelés, és csak másodlagosan, lehetőleg mellékként használandó az érzelmekre való ráhatás. Érdekes a beteg elé valamilyen pozitív példát is állítani, amelyet követhet a terápiája során. Fontos a motiválás, itt azonban a motivációs interjúk technikájához hasonlóan, nem utasítani kell a beteget, hanem el kell érni, hogy a belső motivációját, a változtatási hajlandóságát önmaga teljesítse.



A GYÓGYSZERTÁRI KOMMUNIKÁCIÓ 10 SZABÁLYA

1. A bizalom alapja a szemkontaktus, a barátságos köszönés és megszólítás!
2. Használjon egyszerű és érthető nyelvezetet!
3. Emelje ki a legfontosabb információkat! Szóban érzelmi nyomatékosítással (pl. „Nagyon fontos azt tudnia, hogy...”), írásban a gyógyszeres dobozon jelezve (pl. bekarikázás, aláhúzás).
4. Ne használjon szinonimákat ugyanarra a dologra, az a beteg csak megzavarja!
5. A gyógyszerek adagolásánál a napi teljes mennyiséget napszakokra osztva ismertesse!
 - Pl. „Ebből a gyógyszerből naponta összesen kettőt vegyen be, egyet reggel és egyet este.” (R:1 és E:1 jelzések a dobozon!)
 - Nem javasolt megfogalmazás és jelzés: „Ezt a gyógyszert 2x1-es adagban kell szedni.”
6. Szóban csak a legszükségesebbeket mondja el! A rövidtávú memória befogadóképessége korlátozott, ezért egy beszélgetésben lehetőleg ne legyen négynél több információ!
7. Adjon át szakmai evidenciákon alapuló betegtájékoztató anyagot, vagy ajánljon szakmailag megbízható, a betegek számára is érthető és hiteles internetes forrásokat!
8. Ajánlja fel segítségét a gyógyszer elkészítésében (pl. por/granulátum szuszpenzióhoz)!
9. Amikor a páciens valamilyen eszközt vásárol (pl. vérnyomásmérőt, vércukorszint mérőt, inhalátort), mutassa meg, hogyan kell használni!
10. Bátorítsa a páciens a kérdésre! Kerülje a „Van valamilyen kérdése?” megfogalmazást, mert erre általában „Nincs!” a válasz!

¹ A Gyógyszereim 5xM szakmai segédanyag (Somogyi Orsolya, 2019) alapján

HÍREK

A SZAKMAI ÉS TUDOMÁNYOS ÉLET HÍREI

LÁNG MIKLÓS 100 ÉVES

2019. november 16-án, szombaton, bensőséges ünnepségen köszöntötték családtagjai, rokonai, barátai és ismerősei *Láng Miklóst* Társaságunk szenátusának tagját, 100. születésnapja alkalmából. A család által szervezett megemlékezésre Veszprém város új kulturális központjában a Hangvillában került sor, közel 100 résztvevővel. Az ünnepség moderátora *Réthy Imre*, az ünnepelt egyik unokaöccse volt, aki üdvözölte a megjelenteket, majd elsőként *Kepli Lajos* Balatonalmádi polgármestere köszöntötte városának legidősebb lakóját, kedves szavakkal kommentálva az átnyújtott oklevelet és ajándécsomagot. Ezután Gyomaendrőd polgármestere *Toldi Balázs* adta át a díszpolgári oklevelet és érmet, a laudációt *Megyeriné Csapó Ildikó* olvasta fel. Az MGYT kitüntetését a *Koritsánszky Ottó* Emlékérmét *Takácsné Novák Krisztina*, a Gyógyszerészet főszerkesztője adta át és ismertette *Láng Miklós* több évtizedes technikai szerkesztői tevékenységét a lapnál. Ezután a család tagjaiból alakult zenekar és kórus adta elő *Vidovszky László* Kossuth-díjas zeneszerző erre az alkalomra írt művét, majd pedig családtagok köszöntése és ajándékok átadása következett. Az ünnepelt kiváló szellemi állapotban, meghatott szavakkal köszöntö meg a szép ünnepséget.

Láng Miklós, a Gyógyszerészet korábbi technikai szerkesztője, száz éve, 1919. november 11-én született Békéscsabán. Bár nem volt gyógyszerész, de munkássága nagyon szoros kapcsolatban volt a gyógyszerészettel. A békéscsabai Sas gyógyszertár tulajdonosának, *Réthy Bélának* (1862-1935) az unokája. A gimnáziumi tanulmányait a szülővárosában végezte. Budapesten, a Kereskedelmi Akadémián közgazdász oklevelet szerzett. 1940-től a Réthy-gyárba került, ahol később üzemvezető lett. Így igaz volt az egyik mondása: „Gyógyszertárban nőttem föl”. Az 1949. évi államosítás után a Tevan (Kner),



majd a Révai nyomda munkatársa lett. Mérlegképes könyvelői oklevelet szerzett. 1959-1965 között a Papírellátó Vállalat pénzügyi osztályvezetője volt. Az Országos Földtani Kutató és Fúró Vállalat, majd az Észak-magyarországi Üzem főkönyvelője. 1971-ben visszatért a fővárosba, ahol a Prometheus Tüzeléstechnikai Vállalat anyagellátási osztályának a vezetője lett. Innen ment nyugdíjba.

A Gyógyszerészet szaklap alapítása 1956 decemberében kezdett formálódni *Végh Antal* professzor kezdeményezésére. *Láng Miklós* bátyja, *Láng Béla* gyógyszerész lett a szaklap felelős szerkesztője, így kézenfekvő volt, hogy ő, aki akkor a Révai nyomdában dolgozott, a technikai szerkesztést végezze. Az alapítástól kezdve, több mint 31 éven keresztül látta el a Gyógyszerészet technikai szerkesztését. Ez azt jelentette számára, hogy 1971-ig gyakran kellett vidékről felutaznia egy-egy szám gondos és lelkiismeretes szerkesztése érdekében. Nagyon sokan emlékeznek még a „Fogalmazzunk igényesen” című nyelvművelő írásaira. Az „Édes Anyanyelvünk” folyóirattal is kapcsolatban volt. Szoros kapcsolatban állt a Gyógyszerészetbe publikáló professzorokkal, egyetemi oktatókkal. Több közleménye jelent meg a Gyógyszerészetben a „75 éves a magyar gyógycukorkagyártás”-ról, a Réthy-gyógyszergyárról és a Budapest-pasaréti gyógyszertár 1945. évi működéséről. Vállalta a cikkek eszperantó nyelvű összefoglalóinak az elkészítését. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság szenátusának tagja. Az 1883-1973 között élt neves, gyomai festőművész, *Vidovszky Béla* életét és munkásságát dolgozta fel. A könyve a neves piktor születésének a centenáriuma-ra jelent meg 1983-ban. A *Vidovszky Béla Baráti Kör* alapítója, amely később *Vidovszky Béla Emlékbizottság*ként működött. Az életének több epizódját kötetekben írta meg. Elmondása szerint a fiatal kora óta állandóan írt. Több mint 150 cikke jelent több folyóiratban. A Társaság *Societas Pharmaceutica Hungarica* emléklaplakkal tüntette ki 1986-ban, majd *Kemplert Kurt* Emlékérmével 2009-ben. Elnyerte a Magyar Kultúra Lovagja kitüntetést is. A nyugdíjas éveit Balatonalmádiban tölti.

A Gyógyszerészet Szerkesztősége és az olvasók is visszaemlékeznek az igényes munkájára. A száz év alatt sok mindent átélt, de az egész életében mindig hű maradt a hivatásához. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Elnöksége és Gyógyszerészet Szerkesztősége szeretettel gratulál századik születésnapja alkalmából. Isten áldása kísérje a további életét!



A 100 éves születésnapjára összegyűjtött résztvevők; az első sorban jobbról a negyedik *Láng Béla*, az ötödik *Takácsné prof. Novák Krisztina*

JUBILEUMI DÍSZOKLEVÉL ÁTADÓ ÜNNEPSÉG BUDAPESTEN

A Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Tanácsának az 50, 60, 65 és 70 éve végzett gyógyszerészek jubileumi díszoklevelének átadása alkalmából rendezett ünnepi ülésére 2019. november 9-én délelőtt került sor a Nagyváradi téri Elméleti Tömb Dísztermében. Az elnökség a Gaudeamus... alatt vonult be. A Gyógyszerésztudományi Kar Tanácsának nyilvános, ünnepi ülését *prof. Zerkó Romána* dékán nyitotta meg, majd a résztvevők elénekelték a Himnuszt.

Prof. Zerkó Romána köszöntötte a jubileumi díszoklevelek átadására megjelent 70, 65, 60 és 50 éve végzett, jubiláns gyógyszerészeket és hozzátartozóikat, *Hankó Balázs* stratégiai és fejlesztési rektorhelyettesét, *Dobó Nagy Csaba* egyetemi tanárt, a Fogorvostudományi Kar dékánhelyettesét, *Feketéné Szabó Éva* főiskolai tanárt, a Pető András Kar általános dékánhelyettesét, *Lám Judit* egyetemi docenst, az Egészségügyi Közszolgálati Kar dékánhelyettesét, *Vingender István* főiskolai tanárt, az Egészségtudományi Kar dékánhelyettesét, *Antal István* egyetemi tanárt és *Béni Szabolcs* egyetemi docenst, a Gyógyszerésztudományi Kar dékánhelyetteseit, továbbá a szakmai-tudományos és társadalmi szervezetek jelenlévő vezetői tisztségviselőit, képviselőit, a professzori kar és a Gyógyszerésztudományi Kar Tanácsának tagjait és minden vendéget.

Prof. Zerkó Romána ünnepi beszéde

„Mélyen tisztelt Jubilánsok!

Örömmel és meghatóan köszöntöm jubiláns gyógyszerészeinket ezen ünnepi alkalommal, amikor az 1949-ben a Pázmány Péter Tudományegyetemen végzett kollégáink rubin, az 1954-ben végzett kollégáink vas, az 1959-ben, az önálló Gyógyszerésztudományi Kar megalapítása után 4 évvel végzetek gyémánt, valamint az 1969-ben végzetek arany díszoklevelet vehetnek át itt, a Semmelweis Egyetem integrált működésének 20. évében, a jogelőd intézmények tevékenységét is figyelembe véve, Egyetemünk 250. tanévében. A mai nap kiemelkedő esemény nemcsak jubilánsaink életében, hanem egyetemünk ünnepi alkalmainak sorában is. Egyetemünk története 250 évvel ezelőtt 1769-ben kezdődött, amikor Mária Terézia orvosi kart alapított a Nagyszombati Egyetemen. Ez nemcsak az alapítás különleges jubileuma, hanem a kései utódok, az itt jelen levő jubilánsok és ünneplő Semmelweis polgárok felemelő öröksége. A jubileum megünneplésének célja az is, hogy erősítse a Kar jelenlegi és egykori polgárainak összetartozását. Legyen az alma mater mindannyiunk számára a tudás, az értékek, a minőség és a teljesítmény tiszteletének biztos bázisa, legyen eligazodási pont. Jubilánsaink munkájukkal, szolgálatukkal valamennyien hozzájárultak Egyetemünk történetének formálódásához, a jelenben képviselt értékeinek megalapozásához.



Prof. Zerkó Romána

„Ideje van a szólásnak és ideje a szeretetnek.” Ma azért gyűltünk össze, hogy ezt kifejezzük. Kifejezzük tiszteletünket, elismerésünket és szeretetünket a jubilánsaink iránt.

A jubileum örömnep és emlékezet. Elődeink teljesítményét dicsérjük. A sok évtizeden át végzett áldozatos munkát a tóra mellett, a katedránál, a laboratóriumban, kórházban, klinikán, egészségügyi hatóságnál, és mennyi szép gyógyszerési munkahelyen. Önök nem foglalkozást, hanem hivatást választottak, a gyógyító munka részeseként, elhivatottan szolgálták a beteget, hatékony védelmet nyújtva a kiszolgáltatottság ellen.

Szerencsésnek érzem magam, hogy az elmúlt években karunk jubileumi diplomaosztó ünnepségein én köszönhettem tanárait, akik nemcsak nekem, hanem gyógyszerészek generációinak jelentettek és jelentenek a mai napig is eligazodási pontot. A mai nap különleges számomra, hiszen a jubilánsok között több tanáromat is köszönhettem, akik egyetemünk, a hazai és a nemzetközi gyógyszerésztársadalom ismert és méltán elismert szereplői.

Jelenünk büszkesége, nagy múltú egyetemünk, a Semmelweis Egyetem. Egyedülálló szakegyetemként, kiemelt helyet foglal el a hazai felsőoktatásban, emellett Magyarország legnagyobb gyógyító intézménye, kiemelkedő kutatóhelye, amely ma 6 karral működik: Általános Orvostudományi, Fogorvostudományi, Egészségtudományi, Egészségügyi Közszolgálati, Pető András és természetesen Gyógyszerésztudományi Karral. A közelmúltban közzétett QS felsőoktatási nemzetközi

rangsorban, mely az egyetemeket az ott dolgozó kutatók, oktatók tudományos teljesítménye alapján értékeli, Karunk a gyógyszerészeti rangsorban az első 200 között végzett, elérve ezzel a legjobb országos gyógyszerésztudományi kari eredményt. Képzésünk – egyedülálló módon – 3 nyelven folyik: magyarul, angolul és németül.

Karunk régóta vár arra, hogy fejlesztés történhessen, ami kiemelt fontosságú nemcsak a Gyógyszerésztudományi Kar, hanem az Egyetem és az egész magyar gyógyszerészet számára is.

A fejlesztéssel kapcsolatos számos érdemi előrelépés a közelmúltban történt. Megjelent a Semmelweis XXI tervezési folyamatainak megkezdéséről szóló kormányhatározat, amely külön pontban nevesíti a gyógyszerésztudományi kari fejlesztést, a Hőgyes-Schöpf-Merei Gyógyszerkutatói Központ kialakítását, melyhez a többi egyetemi fejlesztési projekthez hasonlóan, tervezési forrást is rendelt, valamint megtörtént a beruházás kiemelt beruházással nyilvánítása is. Ennek a jelentősége nagyon nagy; megteremti a Gyógyszerésztudományi Kar oktatási és területi integrációját, és a Gyógyszerésztudományi Kar bázisán létrejön az ország egyetlen nevesített egyetemi – állami gyógyszerkutatást végző és a gyógyszerpolitikai célokat figyelembe vevő oktató egysége.

A gyógyszerészhallgatóink száma 780 fő, többségük továbbra is természetesen a magyar nyelvű képzésben vesz részt, a Doktori Iskolákban további 69 fiatal gyógyszerész PhD. fokozatszerzése van folyamatban. A rezidensképzésben e tanévben több mint 400 fiatal kolléga végzi tanulmányait.

Karunk az Egyetem betegellátó tevékenységében is szerepet vállal, itt működik az ország legnagyobb intézeti gyógyszerháza, mely oktatási és kutatási tevékenysége mellett felelős az Egyetem gyógyszerellátásának biztosításáért.

„Az egyetlen állandó a változás maga”, Hérakleitosz megállapítása jól jellemzi az elmúlt évtizedek változásokkal teli korszakait, amelynek jubilánsaink aktív résztvevői voltak, és amely többszörös erőfeszítést kívánt a szolgálatban. Hálánkat és köszönetünket fejezzük ki azért, hogy a megszerzett tudás birtokában alkotó munkájukkal tovább öregbítették a Semmelweis Egyetem és a Gyógyszerésztudományi Kar hírnevét.

„A nagy titok: – ahogy azt Albert Schweitzer mondja –, úgy járni végig életünket, hogy ne kopjunk el.” Azt hiszem, Önök tudják a titkot, és kívánom és kérem, hogy legyen lehetőségünk ebbe hosszú éveken át bepillantani.

Köszönöm, hogy meghallgattak!”

Jelinekné Nikolics Mária jubiláns köszöntő beszéde

=

Az ünnepi rendezvény szónoka Jelinekné Nikolics Mária ny. egyetemi adjunktus volt, aki több évtizeden keresztül gyógyszerész generációkat oktatott és az 1969-ben diplomát szerzett gyógyszerész évfolyam tagja.

„Tisztelt Dékán Asszony, Rektorhelyettes Úr, Dékánhelyettes Asszonyok, Urak, Kedves Jubilálók, Kedves Vendégek!

A jubileumi diplomák átadása örömteli ünnep. Örülünk, hogy megérhettük ezt a napot, hogy el tudtunk jönni, ismét láthatjuk régi évfolyamtársainkat, feleleveníthetjük emlékeinket és egy kicsit visszafiatalodhatunk.

Az 50 évvel ezelőtti 1969 is jubileumi év volt, akkor volt 200 éve, hogy Mária Terézia megalapította a Nagyszombati Egyetem Orvoskarát, most pedig elérkeztünk a 250. évi jubileumhoz. Ez a történelmi pillanat külön is ünnepélyessé teszi a mi jubileumunkat, melyen szeretettel köszöntöm a rubin-, vas-, gyémánt- és aranydiplomás kollégákat!

Életpályánkat befutva, 50, 60, 65, 70 év után az alma



Az elnöki asztal. Balról: Bényi Szabolcs, Feketéné Szabó Éva, Lám Judit, Vingender István, Zekő Romána, Hankó Balázs, Dobó Nagy Csaba és Antal István



Jelinekné Nikolics Mária

mater falai között elérékenyül az ember. Hamarabb elszaladt az idő, mint gondoltuk. Már jó ideje úgy érzékelem, hogy két karácsony között egyre rövidebb idő telik el, ami nem igazán jó érzés. De ha arra gondolok, hogy valaha azt is képzeltem, milyen öreg is leszek, ha megérem a 2000. évet, vagy éppen az aranydiploma elnyerését, akkor meg kell állapítanom, hogy az idős kor fiatalon ijesztőbbnek tűnt. Tény, hogy egy bizonyos távlatból nézve, rálátással eddigi életünkre, tanulságokat levonva összegezhetünk sok mindent. Valószínűleg ez az összegzés jelenti az időskor bölcsességét.

Jean-Jacques Rousseau szerint: *Fiatal fővel még érdemes tanulmányozni a bölcsességet, öregkorban már gyakorolni kell.* Bőjte Csaba írja: *Az élet aranylő porszemcséit akárhogy szorongatjuk, mind kevesebb lesz belőle, és eljön az a pillanat, amikor az utolsó aranszemcse is, az utolsó nap is, az életünk a tenyerünkől elsodródik. Én mindig azt mondom, az ember arra született, hogy odaadja ezeket az értékeket valamiért, egy nagyobb értékért.* Amit hivatásunk terén ez ügyben tehetünk, azt valószínűleg már megtettük. Azt is érdemes megfontolni, amit George Bernard Shaw mondott: *„Ne dühöngj, hogy megöregedtél, van, akinek ez sem sikerül.”* Sajnos, többünknek nem sikerült, most rájuk is emlékezve vagyunk jelen.

Ha visszagondolok az egyetemi évekre, olyan rangos előadók, professzorok jutnak az eszembe, akiket ma a tudománytörténet keretében oktatunk az elsőéveseknek. Schulek Elemér, Körös Endre, Sárkány Sándor, Halmai János, Clauder Ottó Szabó László, Végh Antal, Pandula Egon és még sorolhatnám. Schulek Elemér első éves korunkban hunyt el, de a gyógyszerészi hivatás előtt álló

nagy változásokat már érzekelte. Egyik szállóigévé vált mondása: *„A gyógyszerész legyen gyógyszerzakértő!”* Ma már közhely, hogy a gyógyszerészet termékcentrikus foglalkozásból betegcentrikus hivatássá alakult, de ennek súlyát akkor még nem éreztük. Amikor minőségbiztosításról még nem is beszéltünk, Schulek professzor előrelátóan azt is megfogalmazta, hogy *„a minőséget nem bevizsgálni, hanem belegyártani kell a termékbe”.*

Közhely, de igaz, hogy a mi életünk már történelem. A szakmai pályafutásunk pedig a tudománytörténet része. Pályánk sok változást élt meg az évtizedek során.

Aki 1949-ben végezte az egyetemet, az kezdőként megélte az államosítást. A kommunista hatalomátvételt követően a gyógyszerész társadalmat, mint *„fegyelmetlen, pártszempontból, ideológiailag teljesen képzetlen és lelkiismeretlen, hazafiatlan, önző és megbízhatatlan”* csoportot tartotta számon az államhatalom. Édesapám, Dr. Nikolics Károly számára a legfájóbb mondat az államosítás kapcsán az volt, hogy *„Újabb kizsákmányoló réteg lába alól húztuk ki a szőnyeget”.* De fel kellett állni, a laikus igazgatók korában is a hivatás, a betegek érdekében. Meg kellett szervezni a továbbképzés rendszerét és az egyetemi képzésnek is lépést kellett tartania a tudománnyal. A pályánk megbecsültsége érdekében sok kolléga sokat tett, de a későbbi nemzedék számára is maradt feladat.

Az 1954-ben végzettek a Budapesti Orvostudományi Egyetemen, de még nem az 1955-ben megalakult önálló Gyógyszerészkaron végeztek. A négy év egyetemi tanulmányt ekkor már 6 hónapig tartó gyógyszerügyi gyakorlat követte és a tanulmányokat államvizsga zárta. A pálya megbecsültségéhez egyre több tényező járult: színvonalas természettudományos alapképzés, nívós szakmai rendezvények, kongresszusok, továbbképzések, szakfolyóiratok. Az 50-es, 60-as években a gyógyszerészi tevékenység még őrizte a hagyományokat. A patikai munkában jelentős részt képviselt a magisztrális készítés és természetes volt a gyógyszerészeti egészségügyi intézmény jellegének hangsúlyozása is.

Az 50 éve végzettek pályafutása is göröngyös úton haladt. Az egyetemi felvételi szempontok terén történt némi enyhülés a korábbiakhoz képest. De sok mindent nem sejtettünk előre. Hogy lesz rendszerváltás, hogy lesz privatizáció, és olyan fogalmakkal is meg kellett ismerkednünk, mint patika-liberalizációs törvény, többségi tulajdon, gyógyszerárúsítás a benzinkútnál, eladás-ösztönzés. Mindezek a fogalmak sok konfliktust takartak és sajnos nem a kollegialitást, az összetartozás érzését erősítették a gyógyszerész társadalomban. Azt, hogy a gyógyszerészeti fontos egészségügyi intézmény, gyakran cáfolja az olykor eluralkodó merkantil szemlélet. Édesapám a 80-as években Amerikában járva, mint elrettentő példát említette, hogy ott a patika olyan, mint egy drogéria. Hát, ez a jelenség hozzánk is begyűrűzött, de úgy gondolom, a gyógyszerész szakértelme, betegek felé fordulása, ami-re számos pozitív példát láthatunk ma is, most is a legfontosabb.

Az utóbbi évtizedekben a gyógyszerári munka mellett végzett tudományos kutatómunka lehetőségei is beszűkültek, de örömmel tapasztalhatjuk, hogy a Rozsnyay-versenyek hagyománya él és számos fiatal kolléga bizonyíthatja kutatói aktivitását is. Néhány fontos, jövőbe mutató fogalommal is megismerkedtünk: humán genom, molekuláris biológia, helyes gyártási gyakorlat, helyes gyógyszerári gyakorlat és az összes GxP, gyógyszerészeti gondozás, compliance, adherencia, személyre szabott terápia, minőségbiztosítás, *unit dose*, e-recept, amik a pálya jövőjére – közvetve vagy közvetlenül is – iránymutatást adtak. Pályafutásunk alatt a gyógyszerkincs megsokszorozódott, informatika, internet nélkül már régen nem is létezhetünk, nem is tudjuk, hogy is voltunk meg mindezek nélkül korábban. Azt is megtanultuk, hogy a jó gyógyszerész is holtig tanul.

Magam az Egyetemen töltöttem szinte a teljes pályámat. Mindig is szerettem oktatni, valaha pedagógusi ambícióim is voltak. Fontos, hogy a leendő kollégáknak az egészségügyi szemléletet, a szakértelmet, a betegeknek adott tanácsok fontosságát igyekezzünk átadni. Bármennyire is elfoglalt a patikus, ha a betegről lemondunk, a patika üzletté válik. El kell döntenünk, hogy egyszerű kereskedőkké válunk (amire nagy a kísértés), vagy a hivatásunkhoz hű gyógyítók maradunk. Szem előtt kell tartanunk, hogy a beteg ne az akciós termékért, hanem a tanácsainkért, az emberi hangért, gyógyító szavainkért, a személyes kapcsolatért jöjjön a gyógyszerárba. Mert jó, ha az embernek van gyógyszerésze.

A mai és még inkább a jövőbeni gyógyszerár már csak azért sem lehet csupán gyógyszerelosztó intézmény, mivel új technológiák segítségével (pl. automatizált készletezési rendszerek, személyre szabott csomagoló rendszerek) több idő áll majd a patikusok rendelkezésére, így a betegekkel is többet foglalkozhatnak. Egyfajta egészségmenedzseri feladat is tartozik a gyógyszerészet-hez.

Csak megfelelő gyógyszerész tevékenységével érhető el, hogy a beteg ne csak megvegye, hanem megfelelően használja is a gyógyszerét. Az is fontos, hogy a gyógyszerész kapcsolódjon be az egészséges életmód promóciójába, a betegségprevencióba, a krónikus betegek gondozásába. Én itt főleg a gyógyszerellátásban végzett tevékenységről beszélek, de akár az iparban, vagy az ellenőrzésben vagy más területen tevékenykedik valaki, ugyanennek az egészségügyi szemléletnek kell ott is érvényesülnie. A gyógyszerészet interdiszciplináris tudomány, széles látókör tartozik hozzá. Fontos, hogy a gyógyszer-

észet továbbra is természettudományosan megalapozott elméleti és közvetlen gyakorlati jelentőséggel bíró hivatás maradjon.

Befejezésül szeretnék minden kedves kollégának az elkövetkező évekre jó egészséget kívánni és azt, hogy maradjon meg érdeklődésük a gyógyszerészet iránt. Jó, ha a fiatalok történelmi távlatban is tudják értékelni a jelen történeteit, amihez mi, akik magunk vagyunk a történelem, ma is segítséget nyújthatunk. És az olyan fogalmak, mint pontosság, lelkiismeretesség, türelem, precizitás, empátia, humánus szemlélet, továbbra is a gyógyszerészethez asszociálódó emberi tulajdonságok maradjassanak.

A jubileumi diplomák átadása

Rubin díszoklevél

A 70 évvel ezelőtt végzett gyógyszerészek közül rubin oklevelet kapott *Laszlovszky Józsefné Groma Gizella*.

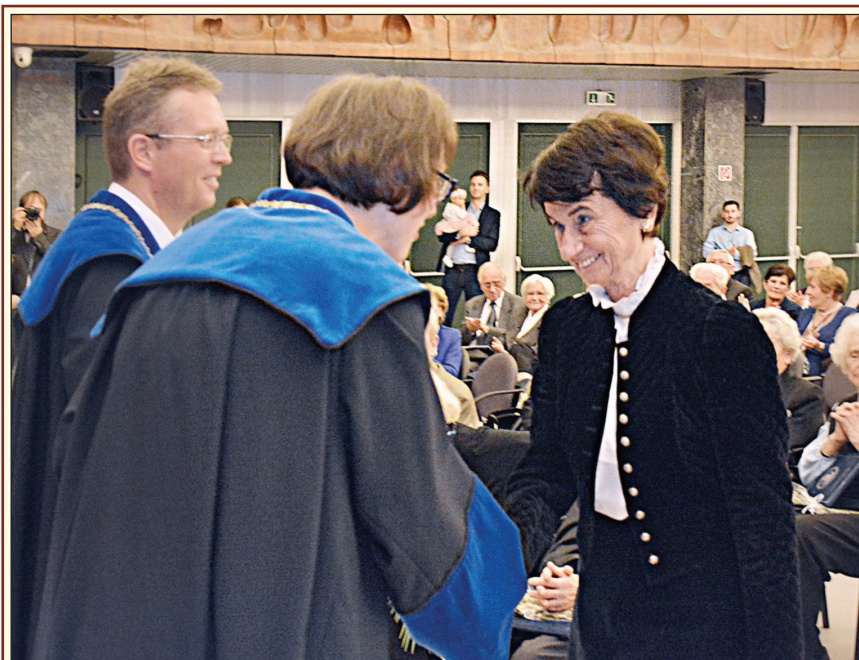
Vas díszoklevél

A 65 évvel ezelőtt végzett gyógyszerészek közül vas oklevelet kapott *Lengyel József, Mikula Márta Erzsébet és Mohay Jenő Edgárd*.

Gyémánt díszoklevél

Gyémánt díszoklevelet vehettek át a 60 évvel ezelőtt végzett gyógyszerészek:

Barna Zoltánné Udvarhelyi Mária, Baróthy Sarolta Varga Istvánné, Bálint Béla, Berentés Lenke Erzsébet Sztratiev D. Boriszné, Bükkösi Miklósné Bödő Rózsa Eszter, Csuha Erzsébet Magyar Jánosné, Dénes-Vanó Margit, Fülöp Márta Emília, Gaál Tiborné Bugár-Mészáros Mária, Gerencsér Matild Tóth Pálné, György Judit



Prof. Soós Gyöngyvér átveszi az aranydiplomát

Remenyik Pálné, Harangi Györgyné Szathmáry Adrienne, Horváth Róza Ménesi Györgyné, Kenderes Mária, Kiss Hedvig Győri Józsefné, Kovács Aranka Regényi Barsné, Kovács Lajosné Pászthory Margit, Kristóf Margit Szabó Lajosné, Kustra Irén Koczor Károlyné, Lévainé Füstös Katalin, Márky Gézáné Huk Ilona, Molnár Mária Magdolna, Németh Edit Ida Kézdy Pálné, Németh Gyula, Pálffy László Pálffy Lászlóné Almási Mária, Podraczky Ilona Balázs Aladárné, Polczer Erzsébet Osztás Imréné, Sipkás Emil, Szabó Ilona Bogár Györgyné, Szabó Mária, Szepessy Katalin Tarnai Rezsőné, Vargha Mihályné Kertész Edit, Veres Györgyné Roth Ágnes.

Arany díszoklevél

Arany díszoklevelet vehettek át az 50 évvel ezelőtt végzett gyógyszerészek:

Andor Marianna Wittmann-né, Arányiné Tátrai Gizella, Bagó György, Bleicher Mária Steinerné, Brezina Mária Kádas Károlyné, Csányiné Kléri Éva, Deme Miklós, Dobosné Könye Zsuzsanna, Dobribán Andor, Fehér Éva Kovács Tiborné, Ferenczey Magdolna Nagy Györgyné, Gadó Éva Ilona Halász László Józsefné, Jelinekné Nikolics Mária, Katona Magdolna, Király Árpád, Koppányné Takács Sarolta, Kovács Béláné Koczó Ilona, Kőszeghy Anna Gesztesiné, Küttel Mária, Lady Blanka, Lázár Mária Takácsi Nagy Gézáné, Lovász Mária Botka Andrásné, Madurkay Mária, Majoross Mária, Marosi Andrásné Németh Magdolna, Nagy Ágnes Peterdi Béla Istvánné, Nepper Beatrix Dömötör Istvánné, Nyeste Mária, Maria Herbert, Peterdi Béla István, Pintérné Jász Mária, Rieder Mária Csepcesényi Endre Jánosné, Sándor Pál, Selmeczy Mária, Siklósi Rozália Gottweiss Rozalia, Soós Gyöngyvér Király Árpádné, Stibingerné Karkus Mária, Stierbach Imréné Balla Erzsébet, Szabon Katalin Héczei Szabolcsné, Szalay Gábor, Szarka Ilona Fenyves Lászlóné, Szmodits Edit Bagó Györgyné, Szűcs Imre, Szűcs István, Szűcsné Keszei Mária, Tihanyi Ágnes, Tóth Erzsébet Pecze Miklósné, Tunyoghy Ferenc, Ujbányainé Nagy Erzsébet, Varga Erzsébet, Verőczei Magdolna Vassné, Wagner Georgina Czehlár Ferencné, Walkovszky Krisztina Tombor Tiborné, Wolff Lajos.

A jubileumi diplomákat prof. Zelkó Romána dékán és Hankó Balázs rektorhelyettes adta át. A 70 ill. a 65 évvel ezelőtt végzetek tiszteletére elhangzott Johann Sebastian Bach: f-moll zongoraverseny BWV 1056, I. tétele. Előadták a Scientists' Ensemble zenészei, zongorán: Szakács Zoltán vegyész, kutató-fejlesztő munkatárs, hegedűn Bencsáth Zsófia gyógyszerész, Bucsy-Sólyomváry Anna gyógyszerész és May Nóra vegyész, brácsán Feller Tímea gyógyszerész, csellón Bencze Brigitta Ariella hadnagy, a Medikus Zenekar zenésze, valamint fuvalán Gampe Nóra gyógyszerész és Marosi Attila gyógyszerész.

A 60 évvel ezelőtt végzetek tiszteletére elhangzott Johann Sebastian Bach: V. Brandenburgi verseny, BWV 1050, II. tétele. Előadta fuvalán Gampe Nóra gyógyszerész, hegedűn Bencsáth Zsófia gyógyszerész, valamint



Hankó Balázs

zongorán Szakács Zoltán vegyész, kutató-fejlesztő munkatárs.

Az 1969-ben végzett gyógyszerészek tiszteletére elhangzott Robert Schumann: Drei Romanzen, Op. 94, II. tétel. Előadta fuvalán Marosi Attila gyógyszerész, zongorán kísért Szakács Zoltán vegyész, kutató-fejlesztő munkatárs.

Hankó Balázs rektorhelyettes köszöntője

A jubileumi diplomák átvételét követően Hankó Balázs gratuláló beszéde hangzott el.

„Kedves rubin-, vas-, gyémánt, arany díszoklevelet kapott gyógyszerész hölgyek és urak, tisztelt hozzátartozók és kedves vendégeink!

Engedjék meg, hogy a jubileumi díszokleveleket a mai napon átvett ünnepelteknek Merkely Béla rektor úr képviselésében én is gratuláljak.

Bizonyára tudják, hogy Egyetemünk 2 nappal ezelőtt, november 7-én ünnepelte alapításának 250. évfordulóját. Ennek az ünnepnek Önök is részesei, hiszen Önök is ennek a nagy, 250 éves és sok tízezer tagot számláló családnak, a Semmelweis családnak a megbecsült és tiszteletre méltó tagjai.

Ez a család nemcsak a dolgozó hétköznapiakban viselkedett példamutatóan, hanem kiállta a magyar történelem viharait az 1848-49-es forradalomban és szabadságharcban, a világháborúkban, az 1956-os forradalom és szabadságharc idején is. És harminc évvel ezelőtt, Önökkel együtt új, felívelő korszaka indulhatott el a rendszerváltoztatás eredményeképpen!



Az ünnepség résztvevői

Önök a Semmelweis családnak nagy és erős tagjai, akik gyógyszerési hivatásuk teljesítése során a betegellátásban, a tudományos életben, az oktatásban és az élet egyéb területein nemcsak a betegeket szolgálták és öregbítették egyetemünk hírnevét, hanem példamutató életükkel és hazaszeretetükkel nemzetünk erősödését is elősegítették. Az Önök és a tevékenységüket már fentről segítő jubilánsok segítségével válhatott szeretett egyetemünk nemzetközi szinten is kimagaslóan rangsorolt, országunknak pedig a legelismertebb egyetemévé.

Az Önök áldozatos munkája, és az Egyetem szellemisége iránti elkötelezettsége sarkal arra bennünket, hogy az elkövetkező években a Semmelweis Egyetemet a világ legjobb 100, és Európa 5 legjobb gyógyító egyeteme közé emeljük.

Mécs László: Áldottak az öregek barátai című versében így fogalmaz: 'Áldott, aki fel tudja idézni velünk a tegnapi

emlékeit, Áldott, akitől megtudjuk, hogy nekünk is jut még tisztelet, szeretet, hogy nem vagyunk azért még mi se egyedül, Áldott, aki segíti vinni öregségünk keresztjét, amely nekünk is oly nehéz.' Köszönjük, hogy Önök által áldottak lehetünk, köszönjük, hogy Önök által válhat áldottá a Semmelweis Egyetem!

Kedves rubin-, vas-, gyémánt- és arany díszoklevelet kapott gyógyszerész hölgyek és urak!

Az egyetem vezetői nevében is köszönetet mondok több évtizedes helytállásukért és azért, hogy munkájukkal és emberi tartásukkal méltóképpen képviselték a Semmelweis Egyetem jó hírnevét és szellemiségét.

Kívánom, hogy szeretteik körében, egészségben és jól létben éljenek az emberi élet végső határáig. Isten áldja Önöket!"

Az ünnepség zárásaként elhangzott a Szózat, majd az egyetem fogadáson köszöntötte a jubilánsokat.

(-)



A Jubileumi díszoklevél átadó ünnepség hallgatósága

A SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM EGÉSZSÉGÜGYI KARAINAK TDK KONFERENCIÁJA

Az SZTE Általános Orvostudományi Kara, Fogorvostudományi Kara, Gyógyszerésztudományi Kara és Egészségtudományi és Szociális Képzési Kara 2019. november 13-15. között tartotta közös Őszi Tudományos Diákköri Konferenciáját. A Gyógyszerésztudományi Kar TDK hallgatóinak előadásait november 14.-én a kar II. számú előadótermében hallgathattuk meg. A 20 előadás kivétel nélkül magas színvonalú kutatómunkáról tanúskodott.

A szekció szponzorainak (Magyar Gyógyszerész Kamara, Magyar Gyógyszerész Kamara Csongrád Megyei Szervezete, Richter Gedeon Vegyészeti Gyár NyRt., Egis Gyógyszergyár Nyrt., Hungaropharma Zrt., ExtractumPharma Zrt., Goodwill Pharma Kft., WagnerPharma Gyógyszer Fejlesztő Gyártó és Forgalmazó Kft., SZTE GYTK Hallgatói Önkormányzat, Kabay-Med Bt., Gen-Lab Kft., Bonsu Patika Bt.) jóvoltából a zsűri valamennyi előadást jutalmazni tudta.

Az Egis Gyógyszergyár Nyrt. különdíjat ajánlott fel az általuk legjobbnak ítélt előadásnak, valamint hozzájárult az eredményhirdetést követő fogadás támogatásához is.

A zsűri a szekció díjait az előadások pontátlaga alapján ítélte oda, pontegyenlőség esetén az előadásra kapott pontok szórása döntött. Az OTDK-ra történő továbbjutók kiválasztására az előadások témaköre alapján előzetesen négy tagozatot [(1) Gyógyszertechnológia, (2) Gyógyszerkémia, (3) Farmakognózia, valamint (4) Farmakológia] alakítottak ki, hogy a tagozatok legjobbjával, valamint a teljes mezőny további kettő legmagasabb pontátlagú előadásával töltsék be a kari OTDK-továbbjutási kvótát, ami a 2019. őszi konferencián hat előadást jelentett.

A konferenciát *Zupkó István*, a GYTK dékánja nyitotta meg. A 18 tagú szakmai zsűri elnöke *prof. Dombi György* emeritus professzor volt (Gyógyszer-analitikai Intézet). A magas színvonalú előadások közül a szakmai zsűri javaslatára a következő hallgatók jutottak tovább a 2021-ben Szegeden megrendezésre kerülő XXXV. Országos Tudományos Diákköri Konferencia Orvos- és Egészségtudományi Szekciójába:

- *Szabó Réka Eszter*: Antibakteriális hatású fenolos vegyületek izolálása a *Camelina microcarpa* herbából. GYTK, III. évf. – kiemelt I. díj (SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet, PharMagist Bt.). Témavezetők: *Rédei Dóra* és *Csupor-Löffler Boglárka*.
- *Binder Adrienn*: Ortogonálisan védett aliciklusos aminosavszármazékok regio- és sztereokontrollált szintézisei. GYTK, V. évf. – I. díj ((SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézet). Témavezetők: *prof. Kiss Lóránt* és *Nonn Melinda*).
- *Varga Patrícia*: Kapszula típusok befolyása antibiotikum tartalmú hordozómentes porinhalációs formuláció stabilitására. GYTK, V. évf. – I. díj (SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet). Témavezető: *Ambrus Rita*.

- *Roszjár Lea*: S100 fehérjecsald kötőfelszínének foldamer könyvtárral történő feltérképezése. GYTK, V. évf. – I. díj (SZTE ÁOK Orvosvegytani Intézet). Témavezetők: *Bartus Éva* és *prof. Martinek Tamás*.
- *Vigh Dóra*: Akut stresszhatás jellemzése emésztőszervi és kardiális elektromiográfiával éber patkányban. GYTK, V. évf. – II. díj (SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet). Témavezetők: *Szűcs Kálmán* és *Gáspár Róbert*.
- *Party Petra*: Nano porlasztva-száritás alkalmazása porinhalációs rendszerek előállítására céljából. GYTK, V. évf. – II. díj (SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet). Témavezető: *Ambrus Rita*.

Az Egis Gyógyszergyár Nyrt. különdíját Roszjár Lea gyógyszerészhallgató nyerte.

A Gyógyszerésztudományi Szekció további díjazottjai:

II. díj:

- *Barta Anita*, GYTK, V. évf. Témavezetők: *Vasas Andrea* és *Stefkó Dóra*, SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet.
- *Bozóki Anna Éva*, GYTK, IV. évf. Témavezető: *Ducza Eszter*, SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet.
- *Lackó Dávid*, GYTK, V. évf. Témavezetők: *Dr. Hunyadi Attila* és *Vágvölgyi Máté*, SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet.

III. díj

- *Sipos Bence*, GYTK V. évf. Témavezető: *Katona Gábor*, SZTE GYTK, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet.
- *Simon Péter*, GYTK V. évf. Témavezető: *Szatmári István*, SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézet.
- *Kara Dominika*, GYTK IV. évf. Témavezetők: *prof. Kiss Lóránt* és *Nonn Melinda*, SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézet.
- *Szalontai Beatrix*, GYTK V. évf. Témavezetők: *Spengler Gabriella* és *Bozóki-Nové Márta*, SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet.
- *Cseh Martin*, GYTK V. évf. Témavezetők: *Pallagi Edina* és *Dobó Dorina*, SZTE GYTK, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet.

- *Püski Péter*, GYTK IV. évf. Témavezetők: *Kiss Tivadar* és *Csupor Dezső*, SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet.

A zsűri különdíjban részesítette a következő hallgatókat:

- *Falusi Fanni*, GYTK V. évf. Témavezetők: *Kovács Anita* és *Gácsi Attila*, SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet.
- *Kiss-Faludi Réka Eleonóra*, GYTK II. évf. Témavezetők: *Mótyán Gergő* és *Kulmány Ágnes Erika*, SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszék, SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet.
- *Kocsis Endre*, ÁOK II. évf. Témavezetők: *Hunyadi Attila* és *Vágvölgyi Máté*, SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet.

- *Novák Tibor Tamás*, GYTK IV. évf. Témavezetők: *Remete Attila Mórió és prof. Kiss Lóránd*, SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézet.
- *Szvorenny Tamara*, GYTK V. évf. Témavezető: *Palkó Márta*, SZTE GYTK, Gyógyszerkémiai Intézet.

Megköszönjük minden előadónak a felkészülést, témavezetőiknek a felkészítést. Külön gratulálunk az OTDK-ra továbbjutó hallgatóknak és témavezetőiknek. Köszönjük a zsűri elnökének, a szekcióelnököknek valamint a zsűritagoknak és a Hallgatói Önkormányzatnak az aktív részvételét. Külön köszönet illeti a Szegedi Gyógyszerészképzés Fejlesztésért Alapítvány dolgozóit is a támogatások kezelésében nyújtott segítségükért.

A programra az Emberi Erőforrások Minisztériuma



megbízásából az Emberi Erőforrás Támogatáskezelő által meghirdetett „Hazai Tudományos Diákköri műhelyek támogatása” című NTP-HHTDK-18 kódjelű pályázati kiírásra benyújtott, NTP-HHTDK-19-0040 pályázati azonosítón nyilvántartásba vett „Az SZTE Gyógyszerésztudományi Kar Tudományos Diákköri Műhelyének támogatása” című projekt támogatására is pályázatot nyújtottunk be.

Szakonyi Gerda

HÍREK SZEGEDRŐL

1956-ra emlékeztünk

1956. november 4-én, vasárnap hajnali 4 órakor a *Hruscsov* által vezetett szovjet hatalom és Vörös Hadsereg 290 tankkal megtámadta fővárosunkat és 1944-45 után ismét lerombolta. Szegeden nem volt ellenállás. Erre most a Dóm mellett, *Tóbiás Klára Magyar piéta* című alkotása mellett emlékeztünk (*Délmagyarország*, 2019. november 4-5.).

Klebelsberg Kunó és Szeged

November 13-án született gróf *Klebelsberg Kunó* [1875, Magyarpécska (ma Románia) – 1932, Budapest]. A trianoni döntés utáni korszak legkiemelkedőbb oktatáspolitikusa, aki abban a nehéz évtizedben a GDP 12-15%-át (!) fordította oktatásra. Szeged rengeteget köszönhet neki. Kapcsolata azért erősödött meg a várossal, mert álmait meg tudta valósítani, pl. a Rókusi iskola lett az ötezredik (!) népiskola (egész oldalas cikk; *Délmagyarország*, 2019. november 13.).

Az SZTE újabb kedvező helyezése

A brit *Times Higher Education* (THE) szerint mind az egészségtudományban, mind az élettelen természettudományokban az SZTE a világ legjobb 600 egyeteme közé került. Ezzel hazánkban az előkelő második helyezését érte el (*Délmagyarország*, 2019. november 25.).

Jubileumi diplomák átadása

2019. november 22-én *prof. Széll Márta* stratégiai rektorhelyettes és *Zupkó István* a GYTK dékánja – *Aigner Zoltán*, egy. docens, *Csupor Dezső* egy. docens és *prof. Szakonyi Zsolt* dékánhelyettes közreműködésével, ünnepélyes keretek között – *Saáry László* kollégának, aki 1944-ben végzett (!) – jubileumi gránit-, 4 gyógyszerész-

nek vas-, 47-nek gyémánt- és 68-nak jubileumi aranyoklevelet adott át. Dékán úr köszöntve az ünnepeltek, szakmai tevékenységüket meleg szavakkal méltatta. (Az *ünnepségről a soron következő Gyógyszerészetben részletes beszámolót közlünk – a szerk.*)

Nyílt nap az egyetemen

2019. november 28-án az egyetem nyílt napot rendezett, amelyen az SZTE 12 kara 380-nál több szakon kínált továbbtanulási lehetőséget. Az intézmény kari tájékoztatókkal várta az érdeklődő középiskolásokat, akik részletes előadásokon ismerhették meg az egyetem egyes karainak képzési kínálatát (*Délmagyarország*, 2019. november 26.).

Szegedi vezetője lesz a ELI-nek

Prof. Szabó Gábor prorektor, lézerfizikus személyében januártól új vezetője lesz a szegedi ELI-ALPS lézeres intézetnek. Kutatásaik egyik fő célja: lézeres technológia kifejlesztése nukleáris hulladékok lebontására, amit a kormány 3,6 milliárd Ft-tal támogat. Erről az egyik párizsi egyetemmel és egy kaliforniai vállalattal együttműködési szándéknyilatkozatot írtak alá (*Délmagyarország*, 2019. november 5-6.).

Nyilatkozott Botka László

A város polgármestere szerint Szeged sikerének kulcsa az önkormányzat, az egyetem és az akadémia együttműködése. A város évente 100 millió Ft-tal támogatja a helyi tudományos életet. A lézerközpontot a kontinens egyik legfontosabb kutatóhelyének tartja. A szegedi és a megyei átlagfizetések az első tíz helyen vannak (*Szegedi Tükör*, 2019. november 16.).

Prof. Kata Mihály

GYÓGYSZERÉSZTÖRTÉNETI ELŐADÓÜLÉSEK

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Gyógyszeréstörténeti Szakosztálya és a zuglói Róna Patika a Gyógyszerészek Világnapja (szeptember 25.) alkalmából előadóülést szervezett. A rendezvényre 2019. október 3-án került sor a Róna Patika üléstermében. *Ambrus Tünde* szakosztályelnök bevezető köszöntőjét követően került sor a *Szmodits László* és *Gaál Emese* szerzőpáros által elkészített történeti előadás bemutatására „Régi zuglói gyógyszergyárak” címmel. Az idei előadóüléssel a 2017-ben, szintén a Gyógyszerészek Világnapja apropóján tartott rendezvényünkhöz kapcsolódtunk – akkor a szerzőpáros Zugló patikáinak történetével ismertette meg a hallgatóságot. Ezúttal a gyógyszergyárak története révén a modernkori gyógyszerészet fejlődésének

egyik fontos fejezetébe nyerhetett betekintést a mintegy húszfős hallgatóság a helyi „mikrotörténetek” segítségével, és eleveníthették fel az ismert és kevésbé ismert zuglói kötődésű gyógyszergyárak és gyógyszerészeti laboratóriumok, ill. más, gyógyszerészeti szempontból is jelentős vállalatok olykor elfeledett, olykor máig is tartó történetét.

November 14-én a GYEL Kft. (a CERTA laboratórium helyén működik a zuglói Tábornok utcában) fennállásának 30 éves jubileumát ünnepelte. Az ünnepségen Gaál Emese a Gyógyszeréstörténeti Szakosztály titkára tartott előadást a CERTA történetéről, Szmodits László könyvtári kutatásai és az előadó képei segítségével.

Ambrus Tünde



Gaál Emese



Az előadóülés résztvevői

IN MEMORIAM

**ABIGÉL
SZŐKE ENDRÉNÉ (SUSITS ABIGÉL)
(1929- 2019)**

Ő volt a kezdet, vele indult a Magyar Gyógyszerészeti Társaságban (MGYT) a titkársági munkavégzés. Abigél volt a Társaság első munkaviszonyban álló dolgozója. *Zalai Károly* elnökletének kezdetétől, több mint három évtizeden át segítette munkájával a tudományos társaságot. Munkakörének megnevezése: előadó, s ez sokféle tevékenységet foglalt magában, hiszen egyedüli alkalmazottként dolgozott. Fő feladata az adminisztrációs munka elvégzése volt. Kiválóan és gyorsan gépelt az akkoriban használatos vilányirógéppel, a másolatokat indigóval készítette. Elnöki irányítással végezte munkáját. Az adminisztráción kívül kapcsolatot épített ki a mesteremberekkel is, hiszen például a szakosztályok és szervezetek érmeit öntetni, vésetni

kellett, az érmekhez tokokat kellett rendelni. Az irodaszerek beszerzését is ő végezte.



Abigél nagyon csinos, visszafogott eleganciájú hölgy volt. Sima, hátrafésült hajával, konty frizurájával, diszkrét sminkjével, változatos, de elmaradhatatlan fülklipszeivel, nyakláncával és kedves mosolyával emelte minden társasági rendezvény fényét. Az emlékérmék és egyéb kitüntetések átadásának elmaradhatatlan szereplője.

Munkáját éppen ott végezte, ahol helyet tudott számára szerezni az elnökség. Kezdetben az Egyetemi Gyógyszertár titkársági szobájában, később a Visegrádi u. 19-ben, 1980 májusától a Hőgyes Endre u. 4-ben.

1980-ban, a titkárságvezetői tisztséget *Láng Bélától, Andrásfalvy Andrásné*

(Vicenty Mária) gyógyszerésznő vette át. Zalai elnök úr ezekről az időről így emlékezett meg a Társaság történetét bemutató második kötetében: „Az MGYT történetében először fordult elő, hogy a Budapest IX. Hőgyes Endre u. 4. sz. alatti EGIS telepen, a Társaság önálló, 3 szobás irodahelyiséggel rendelkezik. A helyiségekben Szőke Endréné és Andrásfalvy Andrásné megfelelő és otthonos berendezési tárgyak beszerzésével jó munkafeltételeket és légkört teremtetett. Elhelyezésre került itt a Társaság néhány történeti jelentőségű fényképdokumentuma, vitrinbe kerültek a Társaság által alapított emlékérmék egy-egy példányai és az ajándékként kapott tárgyak.”

A bútorok nagy részét Abigél az egyetem leselejtezett bútorainak raktárából szerezte. Így került az MGYT tulajdonába Halmi professzor úr biedermeier garnitúrája: egy kanapé, négy székkal, egy kör alakú asztal, egy vitrin és egy elnöki íróasztal. Ezeket a bútorokat Abigél felújíttatta, átkárpitoztatta, s máig is díszei a titkársági tárgyalónak.

Az 1982-1991-ig tartó időszakban, *Nikolics Károly* elnökle idején is gördülékenyen ment a titkársági munkavégzés. 1984-ben érte a Társaságot az a megtiszteltetés, hogy a FIP (Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség) Budapesten rendezte meg éves kongresszusát. Ez a titkárság számára rengeteg munkát jelentett, hiszen kétezer résztvevő érkezett a világ minden részéről. Nem számított a munkaidő, csak az elvégzendő feladatok. Ki legyen az, aki a kongresszus ideje alatt „a lehetetlennek tűnő problémákat” megoldja? Abigél kapta ezt a megbízatást. Andrásfalvy Mária és Abigél ezekben az izgalmas, és lelkesítő feladatokban is nagy összhangban, igazi baráti viszonyban tudtak együttműködni.

Abigél kiemelkedő munkáját a Társaság elnöksége 1986-ban Societas Pharmaceutica Hungarica jutaloméremmel ismerte el.

Az MGYT XLIII. közgyűlését 1991. november 27-én tartotta Budapesten, melyet személyes részvételével



Abigél éppen kezet nyújt az érkező miniszterelnöknek. A háttérben Nikolics Károly elnök és Stenszky Ernő alelnök

megtisztelt *Antall József* miniszterelnök úr is. Az új miniszterelnököt a közgyűlés megkezdése előtt, külön teremben fogadta az elnökség.

A titkárság 1991-ben új helyre költözött. A Pharmafontana Budapest Gyógyszerellátó Vállalat biztosított helyet a Zrínyi u. 3. alatti „B” épületben.

1992 májusától – titkárságvezető-helyettesként – már *Konrádné Abay-Nemes Éva* gyógyszerésznő is bekapcsolódott a titkárság munkájába. Igazán harmonikus, szinte családi együttlében folyt a munka. Mindenkinek megvolt a saját feladata és azt végezte el.

2000 nyarán végre beköltözhattünk a Társaság tulajdonát képező, jelenlegi székhely-lakásba, a Gyulai Pál u. 16-ba. Ennek a lakásnak a kicsinosításában is Abigél játszotta a főszerepet. Az ő asztalos mestere készítette a tárgyalóba a több méter hosszú tárgyalóasztalt, az ajtók mintázatával harmonizáló stílusú karnisokat. Abigéltől vásárolta meg a Társaság a tárgyalóban lévő, szecessziós üveges szekrényt. Kifinomult ízlésének bizonyítéka a tárgyaló két szép muránói üvegcsillára, a Társaság elnökei fényképeinek azonos vékony, barna képkeretei, a tárgyaló székeinek kárpitozása, a szép nagy szőnyeg kiválasztása.

Abigél még 80 évesen is bejárt dolgozni. Elhozta a napi postát a postafiókból. Megyei bontásba rendezte a tagdíjbefizetéseket igazoló banki bizonylatokat. Felvette a kapcsolatot és felügyelte az esetleges szereléseket (víz, gáz, elektromos, telefon, lakatos stb.) végző szakemberek munkáját.

A Jóisten 90 évet adott neki a földi életben, 2019. október 27-én magához szólította.

Szeretett Abigélünk! Köszönjük, hogy életedből több mint harminc évet Társaságunknak szenteltél!

Kedves lényedet, mosolyodat soha nem felejtjük!

Nyugodjál békében!

*Konrádné Abay-Nemes Éva
és Andrásfalvy Andrásné*



Karácsonyi ünnepség a titkárságon 2008-ban. A képen balról jobbra: Abigél, Márkus Sarolta főtitkár és Konrádné Abay-Nemes Éva titkárságvezető



**Arra kérjük, hogy segítse Ön is a Társaság székhelyének felújítását,
hogy az idén 95 éves Társaságunk méltó és igazi otthonává válhasson!**

Köszönettel és szívélyes üdvözlettel:

Az „önkéntes tagdíj” nem azonos az éves MGYT tagdíjjal, hanem a Társaság egy adott, előre meghatározott és kihirdetett céljának megvalósítását segítő tetszőleges összegű, önkéntes befizetés. Ennek jogi lehetőségét a Társaság Alapszabályának 2019. május 4-i küldöttközgyűlésen történt módosítása teremtette meg. A küldöttközgyűlési döntés értelmében az Alapszabály kiegészül 15.12 ponttal: „A Társaság elnöksége önkéntes tagdíj fizetését is meghirdetheti évente egy olyan kiemelt projekt pénzügyi forrásainak kiegészítésére, amely projekt a Társaság szakmai céljainak megvalósításához kiemelten fontos, és a projekt finanszírozása a szokásos folyó bevételekből nem valósítható meg. Az önkéntes tagdíj fizetését a Társaság bármely tagja, vagy a magyar gyógyszerészetben tevékenykedő szervezet önként vállalhatja. Az önkéntes tagdíj kizárólag a meghirdetett célra fordítható. Az önkéntes tagdíjat fizető személyek és szervezetek listáját – a személyes adatvédelemre vonatkozó nyilatkozatuk (GDPR) alapján – a Társaság honlapján kell közzétenni.”

[illegible]

SZAKIRODALMI TALLÓZÓ

Gyógyszerészet 63. 763-767. 2019.

REFERÁTUM

Rovatvezető: Jelinekné dr. Nikolics Mária és dr. Télessy István.

Referálók: Árok Renáta (ÁR), Budai Marianna (BM), Csicsák Dóra (CsD), Krüger-Szabó Andrea (KSzA), Papp Noémi (PN).

BAJ-E, HA TÚL MAGAS A VASSZINT?

A szervezet vassal való optimális ellátottsága, azaz a vérszegénységgel fenyegető, alacsony vasszintek elkerülése lényeges. Számos szakmai szervezet egyet ért abban, hogy a mikrotápanyagok hiánya közül a vasé a leginkább fenyegető, így a vas szupplementációjára hangsúlyt kell fektetni. Mégis, nem árt óvatosan alkalmazni a vaspótló szereket, ugyanis a túl magas szérumbeli vasszintnek is vannak hátrányai. Vizsgálati adatok alapján a vassal bőségesen ellátott személyeknél fokozott a stroke kialakulásának a valószínűsége.

Több mint 500.000 beteg betegaktáinak az elemzésével azt vizsgálták a kutatók, hogy a szervezet vassal való ellátottsága és a különféle betegségek kockázata között milyen kapcsolat áll fenn. Azonosítottak olyan génvariánsokat, amik természetes módon az átlagosnál magasabb vasszintet eredményeznek, és megvizsgálták, hogy az érintett személyeknél a vizsgálatban figyelembe vett, több, mint 900 betegség közül melyik fordul elő emelkedett gyakorisággal.

A vizsgálat alapján az átlagosnál magasabb fiziológias vasszint jellemzően az átlagosnál alacsonyabb koleszterinszinttel társul. Ilyen módon a magas vasszint az arteriális koleszterin-plakkok és az ateroszklerózis kialakulásának a rizikóját csökkenti. Mégsem ajánlatos vaskészítmények szedésével túlzott mértékben emelni a vasszintet. Az idézett vizsgálat eredményei arra is rámutattak, hogy a magas szérumbeli vasszintek bőrfertőzésekkel és fokozott vérrögképződési hajlammal járhatnak, ami a stroke és a mélyvénás trombózis kialakulásának a rizikóját emeli.

Vor- und Nachteile hoher Eisenspiegel. www.pharmazeutische-zeitung.de; 2019. aug. 2.

BM

ÚJABB DESZENZIBILIZÁCIÓS PROTOKOLLOK AZ AERD-BEN

Az AERD aszpirin által kiváltott légúti betegség, amely a felső és alsó légutak krónikus gyulladásával, krónikus rinoszinuszitiszszal, rekurrens orrpolipózissal, asztmával és aszpirin-intoleranciával jár. Az AERD prevalenciája felnőtt asztmásoknál 7%, súlyos asztmásoknál 14% is lehet. Az intolerancia reakciók az aszpirin vagy

egyéb COX-1 gátlók bevitelét követően átlagosan 20-40 perccel jelentkeznek és súlyos légúti és szisztémás anafilaxiás reakciókká is fajulhatnak. Az elmúlt évtizedekben az aszpirin intolerancia egyik kezelési módjaként számos deszenzibilizációs protokoll alakult ki, hörgőben, ornyálkahártyán keresztül, szájon át, illetve vénás úton alkalmazva az aszpirint, amellyel igen jó eredményeket értek már el. Az eljárás lényege, hogy adott időközönként adagolva a beteg szervezetét fokozatosan hozzászoktatják az aszpirinhez, amit ezt követően napi rendszerességgel kell szednie.

A 2000-es évek elejéig a 3 óránkénti aszpirin adagolással járó és több, mint 2 napig tartó deszenzibilizációs protokollt alkalmazták a gyakorlatban. Pelletier és munkatársai 2014 májusában retrospektív tanulmányt készített két különböző lerövidített időtartamú protokoll összehasonlításával, amelyben 16 beteg 90 perces adagnövelő, 38 beteg pedig 60 perces adagnövelő protokollt követett a következő dózisokat alkalmazva: 40, 80, 160 és 325 mg. Az aszpirin által kiváltott reakció átlagosan 40-45 perc után jelentkezett. Ez és további megfigyelések alátámasztották a rövidebb időtartamú protokoll biztonságosságát is, amivel hozzávetőlegesen 3-4 órával csökkenthető a deszenzibilizáció időtartama.

DeGregorio és munkatársai 44 vizsgált betegből 43 esetében egy nap alatt teljes deszenzibilizációt tudott teljesíteni. Tanulmányukban a 40,5 mg, 81 mg, 161 mg és 325 mg-os dózisokat 90 percenként növelték, majd a légúti tüneteket kiváltó dózist három óras megfigyelés követte. A provokatív dózis megismétlését követően, ha a beteg jól tolerálta a következő megnövelt dózist, a protokollt befejezettnek nyilvánították. Ezek a módosítások lehetővé tették az egy napra lerövidített aszpirin-deszenzibilizáció megtervezését szinte az összes beteg számára.

Az AERD terápiájában a betegbiztonság növelése, a tünetek csökkentése a túlérzékenységi reakciók során és a deszenzibilizációhoz szükséges idő vizsgálata a továbbiakban is kihívást jelentenek az újabb protokollok kidolgozására.

White AA, Stevenson DD. : Aspirin Desensitization: Faster Protocols for Busy Patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(4):1181.

ÁR

SZACHARÓZ OLDAT AZ ÚJSZÜLÖTTEK FÁJDALOMCSILLAPÍTÁSÁBAN

A közelmúltban végzett vizsgálatok, meta-analízisek és ezeket összefoglaló szisztematikus áttekintő közlemények alapján az orálisan beadott édes oldatok, beleértve a szacharózt is, hatékonyan és biztonságosan csökkentik a fájdalomérzetet az újszülötteknél a vérvételi vagy egyéb tűszúrásos beavatkozások során. Ezt a terápiás megoldást az újszülöttek fájdalomkezelési irányelveiben is ajánlják, azonban a kutatások során vizsgált szacharóz-dózisok nagymértékű variációt mutatnak. Egy tanulmánynak az volt a célja, hogy meghatározza a minimálisan hatékony 24%-os szacharóz oldat mennyiségét az újszülöttek fájdalomcsillapításában a sarokszúrással járó vérvételi beavatkozások során.

A vizsgálatban a korábbi kutatások során leggyakrabban alkalmazott három legkisebb, azaz 0,1 ml, 0,5 ml és 1,0 ml 24%-os szacharóz oldat mennyiséget hasonlították össze a minimálisan hatásos dózis meghatározása érdekében. A vizsgálatot négy kanadai újszülött intenzív osztályon végezték, a 24-42 gesztációs hét között született 245 csecsemő körében. A fájdalom intenzitását a koraszülöttek fájdalomprofilja, az ún. PIPP (*premature infant pain profile*) szerint mérték. Ez a mérési módszer a fájdalom mértékét rendszerint viselkedési vagy fiziológiai változások alapján határozza meg. A fájdalom intenzitásának fokát jelző adatokat egy erre a célra kifejlesztett újszülött monitorozó rendszer segítségével gyűjtötték össze.

Az invazív beavatkozások során a szacharóz adagok alkalmazásakor a mért fájdalomérzetek intenzitása között nem volt jelentős különbség, már a 0,1 ml szacharóz oldat is hatékonyan bizonyult, ezért a hatékonyság további értékelése indokolt az újszülötteknél történő invazív beavatkozásokkal járó fájdalom csökkentésében.

Stevens, B, Yamada, J, Campbell-Yeo, M. et al.: *The minimally effective dose of sucrose for procedural pain relief in neonates: a randomized controlled trial. BMC Pediatrics* 2018 Feb 23;18(1):85.

KAPCSOLAT AZ AKNE ÉS AZ ELHÍZÁS KÖZÖTT

Az acne vulgaris a nyugati civilizáció leggyakoribb bőrbetegsége, amely a serdülőkorúak és fiatal felnőttek több, mint 85%-át érinti. Patogenezise meglehetősen összetett. Szerepet játszik benne a serdülőkor kezdetén a fokozott androgén aktivitás miatt megnövekedett faggyútermelés, a faggyúmirigyek eltömődése és gyulladása. Az acne prevalenciáját különféle tényezők befolyásolhatják, mint például a nyugati étrend és az elhízás. Ezt az összefüggést vizsgálva 2002 és 2015 között egy or-

szágos adatbázison keresztül több, mint 600 000 izraeli fiatalnak a katonai szolgálata során felvett adatait vették alapul egy tanulmányban, melynek célja a testtömeg-index (BMI) és a pattanások közötti kapcsolat értékelése volt. Az adatbázisban súly- és magassági, valamint orvosi nyomon követési adatok is rendelkezésre álltak.

A vizsgálatba 299 163 férfit (49,9%) és 301 241 nőt (50,1%) vontak be, az átlagéletkoruk kb. 18-19 év volt. Acnet férfiaknál 55 842 esetben (18,7%), nőknél 48 969 esetben (16,3%) diagnosztizáltak. Az értékelés eredménye alapján az acnéban szenvedő résztvevők aránya az alacsonyabb súlyútól a súlyosan elhízott csoportig fokozatosan csökkent (férfiaknál 19,9%-ról 13,9%-ra; nőknél 16,9%-ról 11,3%-ra). A résztvevők-nél a túlsúlyos, elhízott és súlyosan elhízott tartományban a pattanásos esetek előfordulási aránya, ugyanilyen sorrendben 20%-kal, 35%-kal, illetve 50%-kal csökkent az alacsony és normál BMI-vel rendelkezőkhöz képest. A BMI 1 egységnyi növekedése esetén a pattanások előfordulási esélye férfiak esetében 3,2%-kal, nők esetében 2,6%-kal csökkent.

Az eredményeket alátámaszthatják az ösztrogénekről ismert adatok is, miszerint csökkentik a faggyútermelést és ellensúlyozzák az androgének faggyúmirigyekre kifejtett hatását. Az elhízás szerepet játszhat a tesztoszteron fiziológiásan aktív dihidrotesztoszteronra alakító 5 α -reduktáz-II csökkent működésében. A faggyúmirigyben termelődő adipokinek pedig a különböző gyulladásos folyamatokat indukálhatják.

Snast I., Dalal A., Twig G., et al.: *Acne and obesity: A nationwide study of 600,404 adolescents. J Am Acad Dermatol.* 2019 Sep;81(3):723-729.

ÁR

ÚJ BIOLÓGIAI SZEREK A PSORIASIS KEZELÉSÉBEN

A pikkelysömör olyan gyakori, krónikus gyulladásos bőrbetegség, amelyet a bőrfelszínen megjelenő erythemás papulosus, plakkos elváltozások jellemeznek. A legtöbb esetben a betegség nem befolyásolja az általános egészséget és járóbeteg eljárás keretein belül kezelhető. A kezelési módokat a betegség súlyossága (pl. bőrtünetek kiterjedtsége, lokalizációja, jellege), a kapcsolódó komorbiditások (pl. psoriaticus arthritis), a beteg preferenciája (pl. költségek) és a terápia hatékonysága is meghatározza. A több mint 10%-nyi testfelszínre kiterjedő esetében a lokális terápiával ellentétben a fototerápia és a szisztémás kezelési módok a preferálandók.

A psoriasis kezelésében az úgynevezett biológiai terápiák hoztak áttörést az elmúlt években. A biológiai terápiák lényege, hogy célzottan gátoljuk a szervezetben termelődő anyagokat, amelyek a betegség kialaku-

lásáért felelősek. A legtöbb kórkép esetében a tumornekrózis faktor-alfát (TNF-alfa) gátló szerek állnak a terápia középpontjában, azonban az utóbbi időben új terápiás megoldások is előtérbe kerültek. Ilyen az interleukinek gátlása, amelyek szerepet játszanak a psoriasis patogenezisében a fokozott interferon-gamma (IFN- γ) termelés és proliferáció által.

A risanizumab egy humanizált IgG1 monoklonális antitest, amely gátolja az IL-23-at, mivel szelektíven kötődik annak p19 alegységéhez. Egy fázis III vizsgálatban a risankizumab hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatát végezték el az adalimumabbal összehasonlítva. A risankizumab-kezelés szignifikánsan hatékonyabbnak mutatkozott az adalimumabhoz képest a mérsékelt súlyos vagy súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél. Egy másik vizsgálatban két interleukin-gátlót hasonlítottak össze, ahol a guselkumab (anti-IL-23p19 gyógyszer) bizonyult hatékonyabbnak a secukinumabbal szemben (anti-IL-17A gyógyszer).

A biológiai terápiák eredményes terápiás megoldást jelentenek az olyan betegek számára, akiket a korábbi, hagyományos terápiával nem lehetett tünetmentessé tenni. Az IL-23-t blokkoló monoklonális antitestek közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőtteknél is hatékonyak lehetnek. Az IL-23 p19 alegységet vagy IL-17A-t szelektíven megcélzó biológiai szerek általában sokkal hatékonyabbak, mint a TNF-t célzó biológiai szerek.

Reich K., Gooderham M., Thaçi D., et al.: Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 394(10198), 576 (2019).

Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G., et al.: Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 394(10201), 831 (2019).

PROPOLISZ A RÁK ELLEN?

Napjainkban igen nagy keletje van a természetes „csodaszereknek”, amelyek a daganatos betegségek gyógyítóiként lépnek be és maradnak a köztudatban. Sajnos, ezek hatása csak nagyon kevés esetben igazolt, sok esetben még ártalmasak is lehetnek a gyógyszeres terápia mellett alkalmazva. Érdemes viszont foglalkoznunk azon néhány esettel, amikor konkrét kutatási adatok támasztják alá a hatékonyságot.

A címben említett propolisz esetében ezek a kutatások még korai stádiumban vannak csak, de az eredmények rendkívül ígéretesek. Korábbi tanulmányok már kimutatták, hogy bizonyos fenolos komponensei rendelkeznek antiproliferatív hatással, egy újabb új-zélan-

di tanulmány pedig egy másik vegyületcsoport, a glicerinn különböző észtereinek vizsgálatával egészítette ezt ki. A vegyületeket a korábbi vizsgálatok során nem azonosították, csak annyi volt ismeretes, hogy az alkoholos kivonat azon frakciója nem tartalmaz fenolos komponenst, azonban rendelkezhet antiproliferatív hatással. Az új-zélandi propolisz összetételében rendkívül hasonló Magyarországon előforduló társához, így az eredmények különösen érdekesek lehetnek számunkra. A sejtosztódást gátló hatást különböző sejtvonalakon tesztelték: vastagbél adenokarcinóma (DLD-1), nyelőcső laphámsejtes karcinóma (KYSE-30) és gyomor karcinóma (NCI-N87) sejteket vizsgáltak. Az eredmények ígéretesek, az izolált vegyületek magas százalékban mutattak gátló hatást (a csak sejt kontrollhoz képest). 110 μ M koncentrációban a legjobb hatás a gyomor karcinóma esetében mutatkozott, itt gyakorlatilag 100%-os gátlást sikerült elérni. Ez az eredmény azért is fontos, mert a korábban azonosított és vizsgált fenolos vegyületek erre a sejtvonalra csak gyenge hatást fejtettek ki. A DLD-1 sejteken is kedvező volt a hatás, itt 70-95% közötti gátlást sikerült elérni. A leggyengébb hatás a KYSE-30 sejteken volt megfigyelhető, itt egyes vegyületek 50 % alatti gátlást értek csak el.

A jelenlegi sejtvonalas vizsgálatok eredményei alapján nem jelenthetjük ki, hogy a propolisz kivonata hatékony lehet emésztőrendszeri daganatok esetén, azonban mindenképp érdemes további vizsgálatokat folytatni a témában.

Bloor, S., Catchpole, O., Mitchell, K. et al.: Antiproliferative Acylated Glycerols from New Zealand Propolis, *Journal of Natural Products*, 82, 2359–2367, doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b00562, (2019)

CSD

NÖVÉNYI HATÓANYAG REUMA ELLEN

A rheumatoid arthritis egy gyógyíthatatlan autoimmun betegség, melynek fő jellemzője a krónikus gyulladás, ami porc- és csontkárosodáshoz, állandó fájdalomhoz és ízületi deformációkhoz vezethet. Ma a betegség kezelésére öt különböző gyógyszeres család használatos: nemszteroid gyulladáscsökkentők, kortikoszteroidok, antibiotikumok, lassan ható reumaellenes gyógyszerek (SAARD) és betegség-szabályozó reumaellenes gyógyszerek (DMARD). Sajnos azonban ezek a szerek gyakran toxikusak, illetve hamar kialakulhat ellenük rezisztancia, emiatt pedig a gyakorlatban hosszútávon hatékony gyógyszerek listája igen rövid. Éppen ezért szükség van olyan új, potenciális hatóanyagokra, amelyek lehetővé teszik a betegség kezelését.

A gyógynövények mindig is fontos szerepet töltek be a gyógyításban, ez ma sincs másképp. Habár a növények eredeti formában történő felhasználása ma

ÁR

már ritkul, fontos forrásai a hatóanyagoknak. Egyes növények hatóanyagtartalmának feltérképezése és vizsgálata gyakran vezet új és hatékony vegyületek felfedezéséhez. Egy kínai kutatócsoport az Ázsiában őshonos *Cleidion brevipetiolatum* kivonatait vizsgálva jutott említésre méltó eredményekhez. A növény a tradicionális medicinában eddig is használatos volt krónikus hepatitis és gyulladások kezelésére, ez keltette fel a kutatók figyelmét. Az etanolos kivonat vizsgálatakor 13 különböző hatóanyagot azonosítottak, melyek mind rendelkeztek NO szintézist gátló hatással, így elsősorban ezzel indokolható a gyulladásgátló hatás. Egy kiválasztott vegyület, a Brevipetin E *in vivo* is hatékonynak bizonyult: 50mg/ttkg dózisban adagolva 22 napos kezelés után szignifikáns javulás volt megfigyelhető a kollagén-indukált artritisben (CIA) szenvedő egereken (a CIA jó modellje az autoimmun rheumatoid arthritisnek, igen gyakran használják új hatóanyagok vizsgálatára). A hatóanyag a NO szintézisen kívül további gyulladáshoz vezető mediátorok (interleukinok, TNF- α , prosztaglandinok) szintézisét is gátolta.

A vegyület humán alkalmazásához még további vizsgálatok szükségesek, azonban az eddigi eredmények optimizmusra adnak okot egy új lehetséges reumaellenes hatóanyag megjelenésével kapcsolatban.

Zhao, M., Yuan, X., Pei, Y-H. et al.: Anti-inflammatory Ellagitannins from *Cleidion brevipetiolatum* for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Natural Products*, 82, 2409–2418, doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b00984 (2019)

CSD

A D-VITAMIN ÉS AZ INZULINREZISZTENCIA KAPCSOLATA

Az alacsony szérum D-vitamin szint több tanulmány alapján is összefüggésbe hozható az inzulinrezisztencia megnövekedett rizikójával, azonban a D-vitamin pótlás esetleges előnyös hatásait nem sikerült eddig igazolni, holott több randomizált vizsgálat is volt a témával kapcsolatban. Ezek azonban vagy a kis esetszám miatt nem voltak értékelhetőek, vagy pedig egyszerűen nem tudtak pozitív eredményeket felmutatni. Egy nemrégiben megjelent tanulmány azonban kimutatott bizonyos összefüggéseket a D-vitamin pótlás és az inzulinrezisztencia javulása között.

A vizsgálatban 96 beteg vett részt, akiket prediabetesszel vagy 2-es típusú diabéteszsel diagnosztizáltak. Bevonási kritérium volt az alacsony szérum D-vitamin szint, illetve az, hogy ne részesüljenek antidiabetikus kezelésben. A kezelésben részesülő csoport napi 5.000 NE D-vitamint kapott orálisan, míg a másik csoport placebo tablettát. A kezelést 6 hónapon keresztül folytatták, majd vizsgálták az eredményeket. A hatékonyság mérésére elsősorban az inzulin-glukóz

„clamp” módszert alkalmazták, melynek lényege, hogy azt a cukormennyiséget mérjük, amelyik tartósan stabilizálja a vér cukorszintjét egy előre meghatározott értéken, miközben a betegnek folyamatosan inzulint infundálunk. Az inzulinérzékenységet az M-értékkel fejezték ki. Ezen kívül végeztek terheléses vércukorvizsgálatot is. A vizsgálat végén a kontroll csoport M-értékei változatlanok maradtak, ezzel szemben azonban a kezelést kapó páciensek M-értékei átlagosan 23%-kal nőttek, ami megnövekedett inzulinérzékenységet jelez. A terheléses vércukorvizsgálat azonban nem mutatott különbséget a két csoport között.

Konklúzióként a kutatók további nagyobb egyedszámú és hosszabb távú vizsgálatok elvégzését javasolják, ez a tanulmány azonban jó kiindulópontja lehet ezen jövőbeli kutatásoknak.

Lemieux P, Weisnagel S, Caron A et al.: Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology*, 181(3):287–299. doi: 10.1530/EJE-19-0156 (2019)

CSD

KEMOTERÁPIA VAGY CÉLZOTT TERÁPIA?

Napjainkban egyre inkább nő a jelentősége a célzott terápiás kezeléseknek daganatos betegségek esetén. Ennek oka, hogy a hagyományos kemoterápia nem szelektív, rengeteg mellékhatással jár, és könnyen kialakulhat rezisztencia. Ezzel szemben a célzott terápiáknak általában kevesebb a mellékhatása, aminek köszönhetően jobban tolerálható a betegek által. Előfordulnak azonban olyan esetek, amikor mégis az általános kemoterápia a hatékonyabb, erre példa egy nemrégiben megjelent angol tanulmány.

A prosztatarák az egyik leggyakrabban előforduló daganatos megbetegedés férfiak körében. Kezelésére a kemoterapeutikumok közül a taxánokat alkalmazzák, míg a célzott szerek az androgén jelátviteli útvonalakat gátolják (abiraterone és enzalutamide). A vizsgálatban résztvevők mindegyike részesült korábban docetaxel kezelésben, valamint az androgén jelátviteli útvonalat gátló kezelések valamelyikében. Ezt követően a résztvevő 255 páciensből 129 cabazitaxelt kapott, ami egy új generációs általános kemoterapeutikum. A maradék 126 beteg az esetükben addig még nem alkalmazott célzott terápiát kapta. Az eredmények érdekesek, ugyanis nem a célzott terápia eredményezett kedvezőbb kimenetelt: az átlagos állapotromlás nélküli túlélés több mint kétszer olyan jó volt a cabazitaxel-csoportban, mint a célzott terápiás csoportban (8 hónap a 3,7 hónaphoz viszonyítva). A mellékhatások előfordulásában nem volt jelentős eltérés a két csoport között. Ebből arra is követ-

keztethetünk, hogy a rezisztancia nem csak adott hatóanyag esetén jelenhet meg, hanem a hasonló hatás módú gyógyszerek esetén is, ez okozhatja azt, hogy egy második célzott terápia kevésbé lesz hatékony.

A tanulmány felhívja a figyelmet a hasonló hatásmóddal rendelkező gyógyszerek közti keresztrezisztanciára, ami gyakran előforduló jelenség, azonban mint látható, megfelelő gyógyszerválasztással ez kiküszöbölhető, így a beteg túlélési esélyei is nagymértékben javulnak.

De Wit R., de Bono J., Sternberg C. N. et al.: Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine 2019; In press. doi: 10.1056/NEJMoa1911206

CSD

PENICILLIN-SZINTET MÉRŐ MIKROTŰS BŐRTAPASZ

Az intenzív ellátásban állandó kérdés, hogy az alkalmazott antibiotikumok hatása amiatt marad-e el a várttól, mert nem alakult ki a terápiás vérszint. Ennek az azonnali megválaszolásában segíthetnek a jövőben azok a mikrotűkkel fedett, alkarra ragasztható tapaszok, amik azonnali eredményt szolgáltatva, valós időben mérik és mutatják a vér penicillin-szintjét.

A körülbelül 1,5 négyzetcentiméteres nagyságú, minimál-invazív tapaszok működése a vércukorszintet monitorozó tapaszokéhoz hasonlítható.

A penicillin-szintet meghatározó tapaszoknál a bőrbe merülő tűk között van olyan, ami a pH-t méri, illetve van olyan is, aminek a felülete béta-laktamáz enzimmel borított. Ez az enzim átalakítja a penicillint, miközben egy proton szabadul fel. A protonok keletkezése a kémhatás csökkenéséhez vezet, ami a pH-mérő tű révén azonnal detektálható. Röviden: a vérben lévő aktuális penicillin-koncentrációra a mért pH-ból lehet következtetni.

Az antibiotikum-szintet mérő szenzor működését 10 egészséges önkéntesen tesztelték, akik 500 mg fenoximetilpenicillint kaptak. A szenzor eredményei jó átfedést mutattak az egyéb mérési módszerekkel (mikrodialízis) kapott eredményekkel.

A szenzort a jövőben betegcsoportokon is tesztelni fogják. Ha annak a megbízható működése igazolt lesz, a mikrotűs tapasz nagy jelentőségre tehet szert a penicillin-szint valós időben történő monitorozásában.

Nadelpflaster zeigt Penicillin-Konzentration in Echtzeit an www.aerzteblatt.de; 2019. okt. 4.

BM

AUTIZMUS, ADHD IS LEHET A TERHESSÉG ALATTI ANÉMIA KÖVETKEZMÉNYE

A várandósság alatti vérszegénység gátolhatja az embrió/magzat fejlődését.

A vizsgálati eredmények alapján úgy tűnik, hogy ebből a szempontból a terhesség első 30 hete a leginkább kockázatos. Ekkor kell elsősorban kis születési súllyal számolni, illetve a későbbiekben ekkor tapasztalható fokozott autizmus-, illetve figyelemzavar-hiperaktivitás- (ADHD) rizikó. A Karolinska Intézet egyik kutatócsoportja számszerűsítette azt, hogy mekkora veszéllyel jár a terhesség alatti anémia. 300.000 (1987 és 2010 között született) gyermek adatainak a feldolgozásából kiderül, hogy több mint 7-szeresére nő a koraszülés rizikója, ha az anya vashiányos anémiás (OR 7,10; 6,28-8,03; 95% CI). Ebben az esetben a kis súllyal való születés kockázata is szignifikánsan emelkedik, az 2,81-szeresére nő (OR 2,81; 2,26-3,50).

Ha az anémia „csak” később, a 31. gesztációs hetet követően lép fel, akkor az említett rizikók kisebbek, a koraszülést illetően ekkor 1,56-szoros, míg a kis súllyal való születés vonatkozásában 1,76-szoros kockázatokkal kell kalkulálni.

A svéd betegregiszter adataiból az is nyilvánvalóvá vált, hogy a korai terhesség alatti vérszegénységnek neuropszichológiai következményei is vannak. Az egyik legfontosabb a megszületett gyermeknél tapasztalható anémia. A korábban anémiás kismamák gyermekeinél 4,9% az autizmus spektrumzavar előfordulási gyakorisága, míg az egészséges kismamák gyermekeinél 3,5%. Az anémia hatására emelkedik az ADHD előfordulási gyakorisága is: míg a vérszegény kismamák gyermekeinek 9,3%-ánál, addig a többi kismama gyermekeinek 7,1%-ánál diagnosztizálnak ADHD-t.

Jelen esetben egy epidemiológiai vizsgálat eredményeiről van szó, amik ugyan sejtethetnek, de mindent kizáróan nem bizonyíthatnak ok-okozati kapcsolatot. Tény azonban, hogy a kora terhesség alatti vashiányra és annak kiküszöbölésére a kismama, az embrió, a magzat és a megszülető gyermek egészsége érdekében egyaránt kiemelt figyelmet kell fordítani.

Frühe Anämie in der Schwangerschaft kann Autismus, ADHS und geistige Behinderungen fördern. www.aerzteblatt.de; 2019. szept. 23.

BM

GYÓGYSZERÉSZET

JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES

CONTENTS

POSTGRADUATION INFORMATION

<i>Borbényi Z., Siminszky Z.:</i> The Hungarian Association of Experimental and Clinical Pharmacology awarded Janssen-Cilag's IMBRUVICA (ibrutinib) the prize of „Medicine of the Year 2018”	707
<i>Birinyi P., Horváth A.:</i> The correct use of vitamins, trace elements and minerals in pregnant women	716
<i>Juhász K., Gyalai B., Bor A., Süle A.:</i> Implementation of clinical pharmacy service in a long-term care ward	723

BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

<i>Katona G., Szabó-Révész P.:</i> Formulation strategies and challenges in the development of biological medicines	728
<i>Gajdács M., Zupkó I.:</i> The antibiotic resistance crisis: can pharmaceutical companies keep up with the pace?	736

CURRENT PAGES

<i>Köteles, I.:</i> Nobel Prize in Chemistry 2019	746
---	-----

NEWS	751
-------------------	-----

GLEANING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE	763
---	-----

MGYTávoktatás

A Gyógyszerészet 2019. októberi számában a távoktatás keretében feltett tesztkérdések megoldásai



Télessy I.: A glutén-érzékenyek terápiájáról

1. Mi glutén összetétele?

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| a) gliadin és glutamin | ☐ |
| b) glutenin és glipizid | ☐ |
| c) glutenin és gliadin | ☒ |

2. Melyik az igaz?

- | | |
|---|-------------------------------------|
| a) a dezaminált gliadin erősebben immunogén, mint a natív gliadin | ☒ |
| b) a dezaminált gliadin kevésbé immunogén, mint a natív gliadin | ☐ |
| c) a dezaminált gliadin kevésbé immunogén, mint a natív glutamin | ☐ |

3. Melyik igaz?

- | | |
|---|-------------------------------------|
| a) a glutenázok teljesen és gyorsan lebontják a glutén-fehérjéket | ☐ |
| b) a glutenázok teljesen és gyorsan lebontják a glutamin-tartamú fehérjéket | ☐ |
| c) a glutenázok csak részlegesen bontják le a glutén-fehérjéket | ☒ |

Birinyi P., Horváth A.: A várandósgondozásról I. Teratogén és fetotoxikus gyógyszerek

1. Ha az adott gyógyszerrel állatkísérletek során nem igazoltak magzatkárosító hatást, ugyanakkor várandós nők körében nincsenek jól kontrollált adatok, a gyógyszerész a várandós nőknek

- | | |
|--|-------------------------------------|
| a) ajánlhatja az adott gyógyszert, | ☐ |
| b) a kockázat/előny gondos mérlegelését követően ajánlhatja az adott gyógyszert, | ☐ |
| c) nem ajánlhatja az adott gyógyszert | ☒ |

2. A teratogén gyógyszerek vényre történt rendelése esetén várandósoknak

- | | |
|---|-------------------------------------|
| a) a gyógyszer kiadható, | ☐ |
| b) a kockázat/előny gondos mérlegelését követően adható ki a gyógyszer..... | ☐ |
| c) expedálás előtt a felíró orvossal konzultálni kell..... | ☒ |

3. Az erősen fetotoxikus gyógyszerek

- | | |
|---|-------------------------------------|
| a) az első trimeszterben kockázat nélkül alkalmazhatók | ☐ |
| b) a második és harmadik trimeszterben kellő körültekintéssel alkalmazhatók | ☐ |
| c) a második és harmadik trimeszterben kontraindikáltak | ☒ |



Több mint 100 év
szakmai tapasztalattal
a gyógyszergyártásban



Hazai tudásbázissal
a kutatás-fejlesztés
és az innováció terén



Biztos partnerként
több mint 100 országban
az egészségért

A minőségi gyógyítás szolgálatában.
Nemzedékeken át.



RICHTER GEDEON
www.richter.hu

■ 1901 óta ■

Telefonos ügyfélszolgálat szerződött partnereinknek

Ingyenesen hívható zöld szám:

06 (80) 50 50 50

1. Rendelésfelvétel:

- rendelések leadása
- információ a már leadott elektronikus megrendelésekről

4. Alma Franchise Program:

- közvetlen ügyintézés az Alma Franchise partnereknek számára

7. Kórházi kereskedelmi vezetők:

- kiemelt kapcsolattartó direkt kapcsolása

2. Vevőszolgálat:

- mennyiségi eltéréssel, visszáruval kapcsolatos ügyintézés
- aktuális hitelkeret és folyószámla egyenleg
- számla és számlagyűjtő
- folyamatban lévő kábítószer rendelés
- szállítási információk

3. Akciós hotline:

- naprakész információk a gyártói akciós rendelésekről

5. Gyöngy Patikák Program:

- közvetlen ügyintézés a Gyöngy Patikák számára

6. Kereskedelmi képviselő:

- kereskedelmi képviselő direkt kapcsolása

8. Call Center:

- tájékoztatás az aktuális call center akciókról
- call centeres akciók rendelése

Ügyfélszolgálat munkanapokon:

8:00 – 20:00

Call Center munkanapokon:

8:00 – 16:30

Vezetékes szám:

06 (1) 429 9100

Ingyenesen hívható zöld szám:

06 (80) 50 50 50

Telefonszám alapján azonosítjuk minden kedves partnerünket.

Ügyfélszolgálati időn kívül érkezett hívások esetén kérjük, hagyjon üzenetet, munkatársunk hamarosan visszahívja!