

# GYÓGYSZERÉSZET

LXV. évfolyam

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

**2021/03.**

**A gyógyszerész szerepe  
a rhinosinuszitis  
kezelésében**

mRNS vakcinák  
a COVID-19 ellen

A nem-inzulin  
antidiabetikumok  
gyógyszerési kémiaja

Vitamin- és nyomelem-  
szupplementáció

**Cirkadián ritmus  
és gyógyszerelés**

Emlékezés Gergely Judith  
professzorra



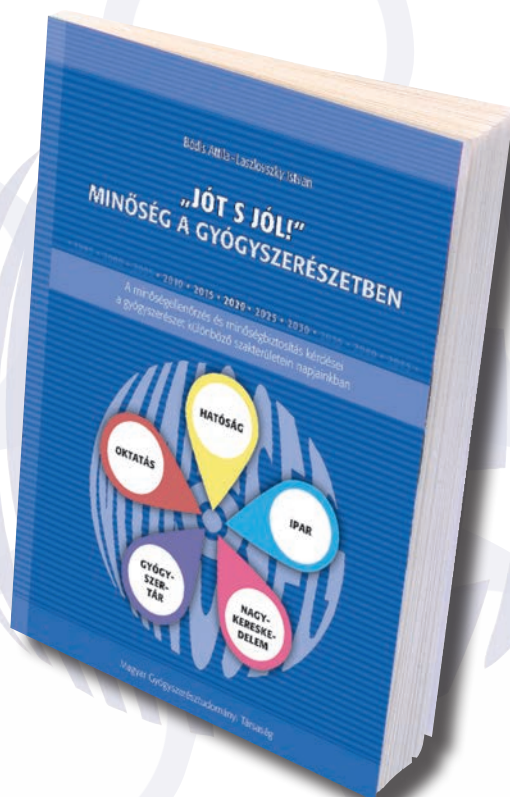
HATÓSÁG – IPAR – NAGYKERESKEDELEM – GYÓGYSZERTÁR – OKTATÁS

Bódis Attila–Laszlovszky István

# „JÓT S JÓL!” MINŐSÉG A GYÓGYSZERÉSZETBEN

A minőségellenőrzés és minőségbiztosítás kérdései  
a gyógyszerészet különböző szakterületein napjainkban

5 SZAKTERÜLET – 25 SZERZŐ – FOGALOMTÁRRAL



A Gyógyszerészet szerkesztősége ezzel a kiadvánnyal  
azt a célt tűzte ki, hogy megpróbálja a kollégák számára  
értelmezni, mit is jelent a minőségellenőrzés  
és minőségbiztosítás a gyógyszerészi szakma egyes területein.

Megrendelés: [www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu)

# GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2021/03.

GYÓGYSZERÉSZET LXV. ÉVFOLYAM

GYOGAI 65: 129–192

ISSN 0017-6036

## Kiadja

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: www.mgyt.hu

## Főszerkesztő

Takácsné prof. dr. Novák Krisztina

## Felelős szerkesztő:

Dr. Bozó Tamás

## Szerkesztők

Dr. Bódis Attila

Dr. Hankó Zoltán

Dr. Laszlovsky István

Dr. Süle András

Dr. Télessy István

## Tördelőszerkesztő

Oláh Csaba

## Szerkesztőbizottság

Dr. Ambrus Tünde

Prof. dr. Botz Lajos

Dr. Csupor 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

Prof. dr. Zupkó István

## TARTALOM

### Továbbképző közlemények



*Helferich Frigyes, Hirschberg Andor: A gyógyszerész szerepe a rhinosinuszitis kezelésében – I. rész* ... 131



*Dalmadiné Kiss Borbála, Király Márton, Virág Dávid, Antal István, Ludányi Krisztina: mRNS alapú vakcinák a COVID-19 járvány elleni küzdelemben* ... 138

*Mazákné Krasznai Márta: A nem-inzulin antidiabetikumok gyógyszerészeti kémiaja – I. rész* ... 145

### Praxis



*Budai Marianna: Vitamin- és nyomelem-szupplementáció A „tavaszi immunerősítés” jegyében* ... 156

*Télessy István: Nyomelemek? Vitaminok?* ... 159

### Gyógyszerésztörténet



*Szabó Attila: Emlékezés Gergely Judith professzorra* ... 163

### BrAIN Pályázat



*Búr Zsófia, Ella Krisztina: A cirkadián ritmus gyógyszerészeti vonatkozásai* ... 167

### Hírek



... 177

### Kaleidoszkóp



... 187

### Tallózó



... 189



A borítóképen folyékony gyógyszerformákhoz használt ampullák organoleptikus vizsgálata látható.

(Fotó: Fekete András, Richter Fotó Archivum)



**Előfizetés, szerzői útmutató:** [www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu) – **Előfizetési díj:** egész évre 26 400 Ft + 5% áfa.; egy példány ára: 2200 Ft + 5% áfa.

A kéziratok és mellékleteinek őrzését vagy visszaküldését nem vállaljuk. A Gyógyszerészetben megjelent közlemények (illetve részleteik) másodközléséhez a Gyógyszerészet szerkesztőségének előzetes hozzájárulása szükséges.

A Gyógyszerészetben megjelenő híradások, beszámolók átvétele a forrás megjelölésével lehetséges.

A lapban megjelenő információk egészségügyi szakembereknek szólnak, a tudomány aktuális állását igyekeznek tükrözni, és nem helyettesítik az orvossal, gyógyszerésszel történő konzultációt. Terápiás és gyógyszeralkalmazási kérdésekben a vonatkozó eljárásrendek

és az alkalmazási előiratban foglaltak a mérvadók. **Nyomdai kivitelezés:** Colortoys Bt., Győr

**Hirdetésfelvétel:** [hirdetes@mgyt.hu](mailto:hirdetes@mgyt.hu)



## **KREDITPONTOS TÁVOKTATÁSI PROGRAM**

### **A továbbképzés szakmai tartalma**

A 2007 júliusában megkezdett távoktatási program 2021-ben is folytatódik. A Gyógyszerészet előfizetői részére rendelkezésre álló távoktatásban évente tíz alkalommal 2 dolgozatot veszünk számításba, a folyóiratban ikonnal jelölve meg őket. A kreditpontos továbbképzés céljára olyan dolgozatokat választunk, amelyek az alkalmazott farmakológia, gyógyszer technológia, gyógynövény-alkalmazás, kémiai ismeretek, szervezettudomány 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 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 Gyógyszerészet folyóiratban, 2021-ben tervezett továbbképző közlemények témái**

#### **Fejezetek az alkalmazott farmakoterápiából**

- időszerű gyógyszerelés
- biológiai gyógyszerek a daganatterápiában

#### **A gyógyszer technológia aktuális kérdései:**

- nanoszálak orvostechikai eszközökben
- a készülő FoNo VIII. újdonságai
- magisztrális gyógyszerkészítés a XXI. században

#### **Gyógyszerészi gondozás a gyakorlatban:**

- lázcsillapítás korszerű elvei
- allergiás rhinitis és gyógyszerészi tanácsadás
- a köhögés evidenciákra alapozott kezelése

#### **Növényi szerek helye a mai gyógyszerkincsben**

- gyógynövény-alkalmazás megalapozott indikációi
- a hazai flóra különleges hatóanyagokat termelő fajtái

#### **Epidemiológia és farmakoökonomia gyógyszerészi vonatkozásai**

- járványok kora - mi lehet a gyógyszerész szerepe?
- gyógyszerészi vakcináció - status quo és lehetőségek
- digitalizáció az egészségügyben

A távoktatási programba bejelentkezetteknek a tesztkérdésekre adott válaszokat az MGYT honlapján ([www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu)) – előzetes regisztrációt követően – van lehetőségük megadni.

**Jelentkezni 2020. december 1-től lehet az MGYT honlapján lévő jelentkezési lap kitöltésével.**

A jelentkezésekre 2021. március 31-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 2020-ban 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](mailto:szerkesztoseg@mgyt.hu))**

Helfferich Frigyes<sup>1\*</sup>, Hirschberg Andor<sup>2</sup>

# A gyógyszerész szerepe a rhinosinusitis kezelésében – I. rész

## A rhinosinusitisek formái, diagnosztika, általános kezelési elvek

A gyógyszerészek szerepe kiemelkedően fontos olyan kórképek esetén, amikor a beteg, banálisnak vélt betegsége miatt, nem fordul orvoshoz. Ezek közé tartoznak a felső légúti gyulladások, a rhinitisek és rhinosinusitisek különböző formái. Az öngyógyításnál sokkal előnyösebb, ha a jól képzett, a beteget irányítani, neki segíteni tudó gyógyszerész tud terápiás tanáccsal szolgálni, illetve – ha olyan betegségállapotot észlel, ami orvosi vizsgálatot tesz szükségessé – orvoshoz tudja irányítani a páciensét. Ebben hazai és nemzetközi iránymutatások (*guideline*-ok) segítenek. A közlemény szerzői gyakorló fül-orr-gégészek, akik saját szakterületük legfrissebb szakmai ajánlásait, azokon belül is a kifejezetten a gyógyszerészeknek írt részeket mutatják be. Segítségükkel a gyógyszerészek pontosabb képet alkothatnak a betegségről segíteni tudnak a terápiás választásban, javítani tudják az adherenciát és a helyes gyógyszerhasználatot. Dolgozatuk I. részében bemutatják rhinosinusitisek típusait, és a legfrissebb európai szakmai iránymutatásnak megfelelően javaslatot tesznek egy differenciál-diagnosztikus célzatú kérdéssorra, amit a gyógyszerészek a beteg tünetállapotának megítélésében használni tudnak. Felhívják a figyelmet azokra az alarmírozó tünetekre, amelyek esetén a beteget mindenképpen szakorvoshoz kell irányítani.

### BEVEZETÉS

A *rhinitis* (nátha) az orrnyálkahártya gyulladása; a *rhinosinusitis* esetében az orrmelléküregek is érintettek. Rhinitis esetében akut és krónikus, szezonális és perenniális, allergiás és nem allergiás formákat különböztünk el. A banális, vírusos eredetű, heveny nátha prevalenciája nehezen megbecsülhető, de biztosan ez a leggyakoribb emberi fertőző betegség [1]. Az allergiás eredet gyakoriságát 9–42% közé teszik [2]. Kimentelét tekintve a betegség nem súlyos, kezelés nélkül is gyógyul. A tünetek jól tolerálhatók, bár egyes krónikus és allergiás formák az életminőséget jelentősen ronthatják [3]. A formák elkülönítése a tünetek alapján nehéz, ami gyakran helytelen diagnózishoz vezet, különös tekintettel arra, hogy sokan nem is fordulnak orvoshoz a panaszukkal. A rhinitis diagnosztikáját, kezelését igen részletes útmutatók (*guideline*-ok) írják elő az orvosok részére; a rhinosinusitist illetően ez az EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*); ezt rendszeresen frissítik, legújabb változata a 2020-as [4]. Ez az ajánlás külön részben foglalkozik a gyógyszerészek szerepével, feladataival [5]. Hazai szakmai irányelvekkel is rendelkezünk [6,7].

Az allergiás rhinitis diagnosztikájáról és terä-



Helfferich Frigyes PhD, fül-orr-gégész, audiológus szakorvos, az Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Fül-orr-gégészet, Fej-nyaksebészeti Osztály vezetője, orvos ezredes. A Fül-Orr-Gégészeti Szakmai Kollégium Tagozának tagja, a Magyar Fül-Orr-Gége Orvosok Egyesülete elnökségi tagja, korábban főtitkára. A *Fül-Orr-Gégegyógyászat* című szaklap főszerkesztő-helyettese. Orvos-gyógyszerész családból származik, egyebek mellett innen ered érdeklődése a gyógyszerészet iránt.

piájáról szóló *guideline* az ARIA [8]. Magyar szakmai ajánlások ebben a témakörben szintén elérhetők [9,10]. Létezik az ARIA gyógyszerészeknek szánt verziója is [11], magyar nyelvű változata frissebb [12].

Dolgozatunkban a legfrissebb EPOS iránymutatás alapján mutatjuk be a gyógyszerészek szerepét, feladatait a rhinitis, rhinosinusitis ellátásában.

### A RHINITIS ÉS A RHINOSINUSITIS DIAGNOSZTIKÁJA KÖZFORGALMÚ GYÓGYSZERTÁRI VISZONYLATBAN [5]

Sok rhinosinusitisben szenvedő beteg a helyi gyógyszerész tanácsai szerint kezeli betegségét, különösen,

| Rövidítések jegyzéke |                                                                                 |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| ABRS                 | <i>acute bacterial rhinosinusitis</i> , akut bakteriális rhinosinusitis         |
| APVRS                | <i>acute postviral rhinosinusitis</i> , vírusfertőzést követő rhinosinusitis    |
| AR                   | <i>allergic rhinitis</i> , allergiás nátha                                      |
| ARIA                 | <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guidelines</i>                    |
| COPD                 | <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> , krónikus obstruktív tüdőbetegség |
| CRP                  | C-reaktív protein                                                               |
| CRS                  | <i>chronic rhinosinusitis</i> , idült rhinosinusitis                            |
| EPOS                 | <i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>               |
| GRIP                 | <i>Global Respiratory Infection Partnership</i>                                 |
| INCS                 | intranazális kortikoszteroid spray                                              |
| NSAID                | <i>nonsteroidal anti-inflammatory drug</i> , non-szteroid gyulladásgátló        |
| OTC                  | <i>over the counter</i> , recept nélkül kiadható gyógyszer                      |
| PGEU                 | <i>Pharmaceutical Group of the European Union</i>                               |
| SNOT-22              | <i>Sino-Nasal Outcome Test</i>                                                  |

ha tünetei enyhék, kevésbé zavaróak és vény nélkül kapható gyógyszerek elérhetők. A gyógyszerészek a tünetek alapján megfelelő kezelést tudnak javasolni, vagy orvoshoz irányíthatják a beteget.

A PGEU (az Európai Unió Gyógyszerészeti Csoportja) 2018. évi éves jelentése<sup>2</sup> szerint az Európai Unió állampolgárainak 58%-a öt percen belül, 98%-uk 30 percen belül elérheti a legközelebbi közforgalmú gyógyszertárat, így a gyógyszerészek a legkönnyebben hozzáférhető egészségügyi szakembereknek minősülnek. A rhinosinusitis kimenetelében a gyógyszerészek szerepéről nem végeztek kutatásokat, de egyéb krónikus légzőszervi megbetegedések, így az asztma és a COPD vizsgálatának eredményei azt mutatták, hogy a gyógyszerészek szerepe fontos ezeknek a betegségeknek a kimenetelét, súlyosságát és kontrollját illetően [13,14]. Szükségnek vélik a gyógyszerészek folyamatos oktatását, hogy ismerjék és tudatosan alkalmazzák a nemzetközi irányelveket [15].

Egy, a nazális panaszok miatt, recept nélküli (továbbiakban: OTC) gyógyszereket vásárlók körében végzett vizsgálat azt mutatta, hogy kétharmaduk önkezelést folytat [16]. A résztvevők többsége (68%) allergiás rhinitis tüneteket tapasztalt (vagy annak vél-

te); a leggyakoribb tünet az orrdugulás volt. A tanulmány eredménye arra utalt, hogy az egyéni terápiás választás nem optimális, ezért kiemelték a közforgalmú gyógyszerészek proaktív beavatkozásának szükségességét a terápiás útmutatás céljából, beleértve az orvoshoz való utalást, ha szükséges [16].

Egyes betegeknél korábban orvosuk állapította meg a rhinosinusitist vagy az allergiás rhinitist, mások önmagukat diagnosztizálták, de vannak olyanok is, akiknél semmilyen kórisme sem került felállításra, vagy hibásan diagnosztizálták őket, és csak valamelyik panaszuk alapján választottak gyógyszert. Számos betegség például akut nátha, vírusfertőzést követő rhinosinusitis (APVRS) allergiás nátha (AR) vagy krónikus rhinosinusitis (CRS) általános tünetei némileg hasonlóak, és ez zavart kelthet mind a betegekben, mind a gyógyszerészekben [17]. A tünetek jellege mellett pontosan ki kell értékelni azok időtartamát is [18].

A gyógyszerészek hazánkban nem rendelkeznek diagnosztikus kompetenciával, mégis képet kell tudniuk alkotni az öngyógyoszerelést kezdeményező személy betegségéről ahhoz, hogy vele erről érdemben konzultálni tudjanak. Lehetőségeik ebben nagyon szűkösek, leginkább a beteg kikérdezésére korlátozódnak. Ha úgy kényszerülünk gyógyszerészként terápiás tanácsot adni, hogy nem rendelkezünk korábbi betegdokumentációval, és a beteg sem tud diagnózissal szolgálni, cél, hogy minél kevesebb kérdéssel, minél pontosabb képet alkothassunk a beteg tünetállapotáról, és ennek feltételezhető okairól. Orvosi megközelítéssel azt mondhatnánk: a cél, hogy minél valószínűbb diagnózist állíthassunk fel. A fül-orr-gégészek által előszeretettel alkalmazott, 22-kérdéses *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT-22) egy non-invazív diagnosztikai kérdéssor, melyet a beteg tölt ki [19]. Kiértékelése segítséget nyújthat a differenciál-diagnosztikában, mivel például a CRS-ben és a fejfájásban szenvedő betegek pontszámai eltérőek [20]. A módszer azért is nagyon hasznos, mert jelentős átfedés mutatkozik a tünetek terén a primer fejfájás szindrómák és a krónikus rhinosinusitis között. A fejfájásban szenvedő betegek akár 42%-ánál tévesen rhinosinusitist diagnosztizálnak [21]. A SNOT-22 alkalmazása azonban gyógyszerészek számára nem életszerű, mert a kérdőív kitöltése túl sok időt igényel, ami biztosan nem illeszhető be a napi gyakorlatba.

A gyógyszerészek inkább a *Carter* és munkatársai által javasolt kérdéssort használhatják [18], melynek

<sup>2</sup> <https://pgeuannual-report.eu>



alapján a megfelelő betegirányítás, illetve terápiás választás könnyebben eldönthető (**I. táblázat**).

Az orrdugulás, a rhinorrhoea, az arcfájdalom vagy nyomás, valamint a szaglás csökkenése típusos a rhinosinusitisre. Gyermekeknél a szaglás elvesztése kevésbé fontos, viszont a köhögés gyakori tünet. Az orrvizsgálat, az orrfolyás, a tüszögés és a szemtünetek az allergiás náthára jellemzőek.

Egyes országokban, ún. gondozási pontokon, a gyógyszerészek akár gyors diagnosztikai vizsgálatokat is elvégezhetnek annak megállapítására, hogy a fertőzések bakteriális vagy vírusos eredetűek-e; pl. *Streptococcus A* fertőzés vagy az influenza diagnosztizálására [22]. Ilyen gondozási pontokhoz való hozzáférés segíthet csökkenteni az antibiotikumok felesleges adását [23]. A kezelés kiválasztása során figyelembe kell venni a beteg demográfiai adatait, orvosi és gyógyszeres előzményeit, valamint a beteg által kipróbált egyéb, nem gyógyszeres eljárásokat [18]. Számítógépes algoritmusok segítségét is bevonták a diagnosztikába, sajnos hazánkban ezek még nem elérhetők. Az első ilyen 2004-ben vezették be, az allergiás rhinitis esetében [24], de ezek a számítógépes döntéstámogató rendszerek a rhinosinusitis esetében is alkalmazhatók lehetnek.

### MIKOR KELL MINDENKÉPPEN ORVOSHOZ VAGY FÜL-ORR-GÉGÉSZ SZAKORVOSHOZ FORDULNI?

Ha a gyógyszerész a diagnózisban bizonytalan, és ezért nem tud biztos terápiás tanácsot sem adni, legjobb, ha mindig orvoshoz irányítja a beteget. Vannak

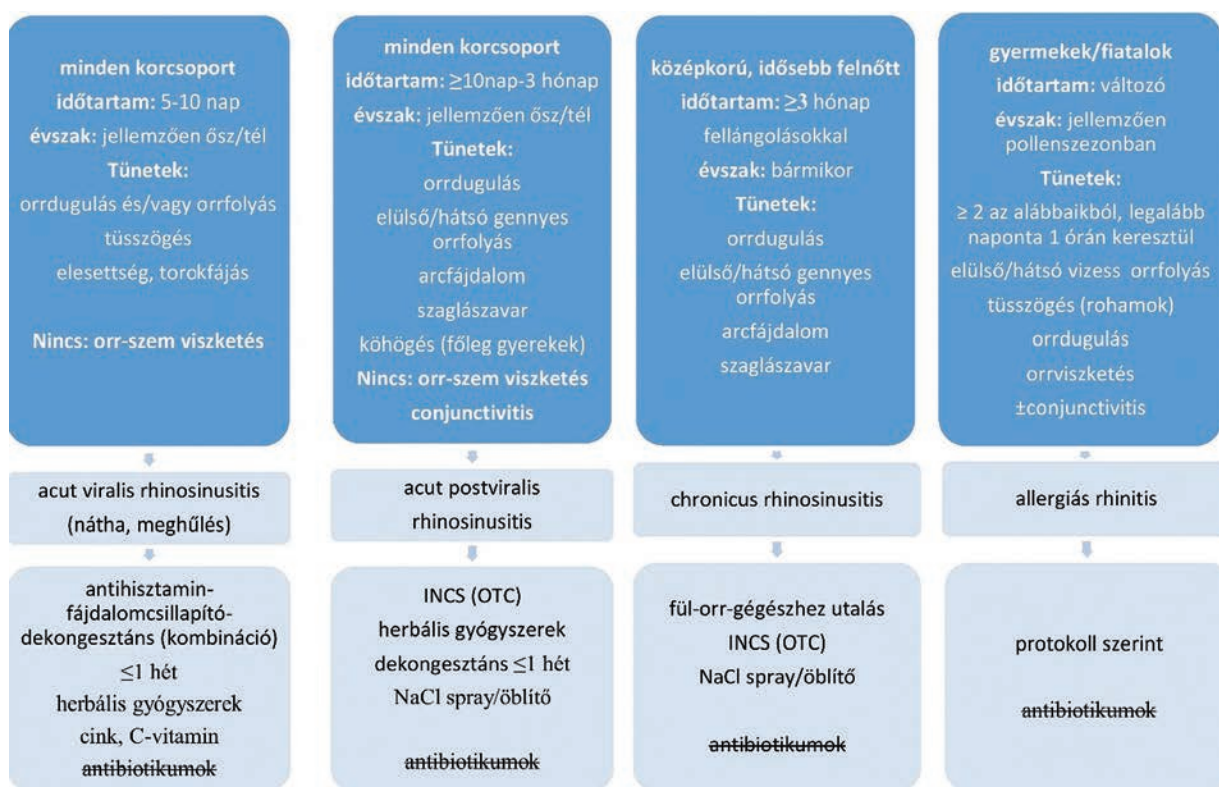
azonban olyan jelek, amik észlelése esetén a szakorvoshoz irányítás elkerülhetetlen. Ezek az ún. „alarm” tünetek speciális ellátást igénylő szövődményekre vagy egyéb súlyos betegségekre utalnak, és szakirányú beutalást igényelnek (fül-orr-gégészet, ritkábban szemészet, ideggyógyászat).

Általánosságban igaz, hogy féloldali tünetek, főleg azok tartós fennállása esetén féloldali kiváltó ok, akár tumor is állhat a háttérben, tehát ilyen esetekben mindig fül-orr-gégészhez kell irányítani a beteget. Jellegzetesen féloldali gyulladás képében jelentkezhetnek a dentogén sinusitisek (ezek súlyos eseteknek minősülnek!), jó- és rosszindulatú tumorok, mikotikus eredetű gyulladások. Az orbitális és neurológiai szövődmények vészhelyzetnek minősülnek [5]. Okuk legtöbbször a homloküreg, ikéből, rostasejtek gennyes gyulladásának intrakraniális vagy intraorbitális irányú progressziója. Jelei és tünetei:

- **Periorbitális ödéma/erythema** – jellemzően a felső szemhéj duzzanata, vérbősége, szűkebb szemrés,
- **Bulbusz diszlokáció** – jellemzően lefelé és oldalirányban,
- **Kettőslátás,**
- **Oftalmoplégia** – tekintéskor elmaradó szemmozgás az érintett oldalon, kettőskép megjelenésével,
- **Csökkent látásélesség,**
- Súlyos egy- vagy kétoldali **frontális fejfájás,**
- **Homloktáji duzzanat,**
- **Meningitis** gyanúja merül fel aluszékonyság, hányinger, hányás, tudatzavar esetén. Ezzel a tünettől a gyógyszerész személyesen nem találkozhat, de a hozzátartozó beszámolója alapján, ha ilyen progresszió jut a tudomására, okvetlenül, sürgősen kórházba kell a beteget szállíttatni!

**I. táblázat** Kérdéssor a rhinitisek és rhinosinusitiszek diagnosztikájához [18]

|                                                |                                                                                               |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mik a panaszok?                                | orrdugulás? orrfolyás? arcfájdalom? szagláscsökkenés? köhögés?                                |
| Melyik ezek közül a fő panasz?                 |                                                                                               |
| Orrdugulása féloldali, kétoldali vagy változó? | gyulladásra a kétoldali a jellemző                                                            |
| Féloldaliak a panaszok?                        | ha igen, forduljon fül-orr-gégészhez                                                          |
| Orrfolyás jellege?                             | vizes: allergiás / gennyes: fertőző                                                           |
| Fennáll-e arcfájdalom?                         | AR ellen szól                                                                                 |
| Tüszögés? Könnyezés? Szemvizsgálat?            | AR mellett szól                                                                               |
| Panaszok időtartama 3 hónapnál hosszabb?       | CRS, forduljon fül-orr-gégészhez                                                              |
| Folyamatosak a panaszok vagy időszakosak?      | szezonális / perenniális AR                                                                   |
| Diagnosztizáltak-e valaha Önnél AR-s?          |                                                                                               |
| Kapcsolódnak-e valamihez a panaszok?           | külső vagy beltéri pollen expozíció                                                           |
| Hormonális változások?                         | terhességi RS, menstruáció, orális fogamzásgátló, hypothyreoidizmus okozhat nazális tüneteket |
| Használ-e intranazális kortikoszteroidot?      | korábban diagnosztizált betegség                                                              |
| Használ-e más gyógyszert?                      | béta-blokkolók, aszpirin, NSAID-ok, antiasztmatikumok                                         |



1. ábra A rhinosinusitisek jellemzői (forrás: EPOS2020 [5]).

Javasolt, hogy a beteg forduljon orvoshoz, ha terhes, asztmája van, fullad, immunhiányos vagy bármilyen olyan gyógyszert szed, amely a tüneteket okozhatja (aszpirin, NSAID-ok, angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok, alfa-blokkolók, béta-blokkolók). Különös figyelmet kell fordítani azokra a betegek, akiknek a megfelelő kezelés ellenére is fennállnak a rhinosinusitis tünetei, tehát CRS esetén az orvoshoz történő utalást meg kell fontolni abban az esetben is, ha az INCS-kezelés ellenére nem kontrolláltak a tünetek [5].

## A RHINOSINUSITISEK FORMÁI, ÁLTALÁNOS KEZELÉSI ELVEK

Az allergiás eredetű rhinitisek csoportosítása, terápiás elveik ismertetése dolgozatunk kereteit meghaladja, ezek a megfelelő irányelvekben olvashatók [25].

A felsőlégtüti infekciókat a tünetek súlyossága és időtartama alapján különböztetjük meg (1. ábra). **Idült gyulladás** esetén a tünetek, panaszok 3 hónapnál tovább fennállnak. A krónikus rhinosinusitis komplex betegség, hátterében az immunválasz zavara áll, a fertőző ágensek szerepe nem bizonyított, illetve csak egyes formáira jellemző; esetleg csak triggerként szerepel. Antibiotikumokat csak egyes formákban,

korlátozott ideig alkalmazunk. A kezelés gerincét az intranazális és orális kortikoszteroidok, bizonyos műtétek, és egyes esetekben biológiai terápia képezi. Az idült rhinosinusitis kezelése fül-orr-gégész szakorvos feladata [4].

Az **akut rhinosinusitis** (ARS) alcsoportjai a poszt-vírusos (APVRS) és az akut bakteriális rhinosinusitis (ABRS). A közönséges megfázást (heveny, virális rhinosinusitist) a tünetek 10 napnál rövidebb időtartama jellemzi, míg az akut posztvirális rhinosinusitist a tünetek súlyosbodása öt nap után, vagy a tünetek elhúzódása 10 napon túl, de 12 hétnél rövidebb ideig. Az akut bakteriális rhinosinusitis esetén a következő tünetek közül legalább három jelen van: elszíneződött orrváladék, arcfájdalom (féloldali túlsúly), láz (> 38°C), megnövekedett vérsüllyedés/CRP és a „kettős megbetegedés” (azaz romlás a betegség kezdeti, enyhébb fázisát követően. Nagyon fontos, hogy az antibiotikumok nem hatékonyak a vírusos fertőző betegségek, így a nátha és az akut posztvirális rhinosinusitis kezelésében, akkor sem, ha a váladék gennyesnek tűnik [4].

Általában csak az akut rhinosinusitisek kis része (0,5–2,0%) alakul át másodlagos, bakteriális fertőzéssé [26]. Az antibiotikumok olyan felnőtt betegek kö-

reben hatékonyak, akiknek ABRs-re jellegzetes tünetei vannak (lásd fent). Esetükben, annak ellenére, hogy a rendelkezésre álló adatok korlátozottak, úgy tűnik, hogy különösen a béta-laktámok hatékonyak. Gyermekes esetében az antibiotikumok hatásossága nem bizonyított (gyermekesnél nem mutattak szignifikáns különbséget a placeboval szemben, miközben a káros mellékhatások jelentősen magasabb arányban jelentkeztek). Antibiotikumokat csak bizonyítékokon alapuló indikáció alapján javasolt alkalmazni. A 2007-ben közzétett irányelvekben (EP3OS) megfogalmazott európai ajánlásokkal szemben, jelentős eltérésekről számoltak be az ARS-ben alkalmazott antibiotikum-felírások során a hétköznapi gyakorlatban. Pontosan ezért, minden egészségügyi szolgáltató napi gyakorlatában törekedni kell az ésszerű antibiotikum-rendelés bevezetésére, a vonatkozó irányelvek betartásával. A felső légúti fertőzések kezelésére alkalmazott, nem megfelelő antibiotikum-használat globális közegészségügyi probléma. Ez kihat a kezelés költségeire és az antimikrobiális szerekkel szembeni rezisztencia kialakulására. A legtöbb felsőlégúti infekció vírusos eredetű, spontán gyógyul, és ugyanígy idő alatt gyógyul antibiotikummal, mint nélküle; vagyis az antibiotikumok nem gyorsítják a gyógyulást és nem akadályozzák meg a súlyosabb szövdmények kialakulását [27-29].

Még azokban az országokban is, ahol receptkötelesek az antibiotikumok, előfordul öngyógyítás maradvány vagy más betegől kapott antibiotikummal, ami szintén nem megfelelő felhasználásnak és helytelen kezelésnek minősül. Az antibiotikumokkal történő öngyógyítás nagyobb gyakorisággal fordul elő alacsony és közepes jövedelmű országokban [30]. Egy 2007-ben 19 európai országban végzett lakossági felmérésből kiderült, hogy a felsőlégúti fertőzések korábbi, antibiotikummal végzett kezelésének tapasztalata növeli annak valószínűségét, hogy hasonló tünetek esetén betegek gyógyszer-maradványokkal öngyógyítsanak. Ezért, ha a beteg nem fordul orvoshoz, a gyógyszerészával kell konzultálnia tüneteinek megfelelő kezeléséről, hogy elkerüljék a nem megfelelő antibiotikum-használatot. Ez a helytelen gyakorlat ugyanis növeli a mikrobiális rezisztencia kialakulásának a kockázatát, különösen széles spektrumú antibiotikumok esetében. A helytelen antibiotikum használata elfedheti (maszkolhatja) a fertőző ágenszt, allergiát válthat ki, ezen belül akár anafilaxiás reakciót is; gyógyszerkölcsönhatások okozhat és emeli a gyógyszeres kezelés költségét.

A Globális Légúti Fertőzéssel Foglalkozó Partnerség (*Global Respiratory Infection Partnership*, GRIP) ötoldalú cselekvési tervet dolgozott ki („öt P”: *policy, patient, prevention, pharmacy and prescriber* azaz irányelv, páciens, prevenció, gyógyszerész és felíró) a felső légúti fertőzések antibiotikum-mentes kezelésére, érintve az antimikrobiális rezisztenciával kapcsolatos problémát is. Kiemelték a gyógyszerészek, mint közösségi oktatók antibiotikum-felügyeleti szerepét, a megfelelő és racionális antibiotikum-használat érdekében.

A gyógyszerészek ideális helyzetben vannak, mivel mind a páciensekkel, mind a gyógyszer felírókkal kapcsolatban állva elősegíthetik az irányelvek betartását, valamint tanácsot adhatnak és oktathatják a betegeket a gyakori/hétköznapi betegségekről és azok kezeléséről.

A gyógyszerészek bevonása az ellátásba innovatív stratégia, amely csökkenti a háziorvosok látogatását, és lehetővé teszi az egészségügyi ellátáshoz való könnyebb hozzáférést [31,32]. Tájékoztatást kell adniuk a betegség jellemző időtartamáról, ismertetni a tüneti kezelés lehetőségeit, mindeközben kiemelve, hogy bizonyos körképekben az antibiotikumok nem csökkentik a tünetek súlyosságát vagy időtartamát. Fel kell hívniuk a figyelmet a gyógyszerek lehetséges mellékhatásaira.

## KONKLÚZIÓ

A modern egészségügyi struktúrában tendencia az orvos-beteg találkozások számának csökkenése/csökkentése. Sok beteg nem is fordul orvoshoz, banálisnak vélt, felsőlégúti panaszaiival. A gyógyszerész sokszor az első elérési pont, aki teljes körű támogatást nyújthat a felsőlégúti fertőzések tüneti kezelésében, figyelembe tudja venni a beteg preferenciáit is. Szükség esetén pedig orvoshoz is irányítja a beteget.

Dolgozatunk első részében összefoglaltuk a legfrissebb fül-orr-gégészeti irányelveknek a gyógyszerészek szerepére vonatkozó részeit, bemutattuk a gyógyszerésztárban alkalmazható diagnosztikai lehetőségeket, és hangsúlyoztuk, hogy melyek azok az esetek, amikor szakorvoshoz kell a beteget továbbbírányítani. Bemutattuk a rhinosinusitisek formáit, általános kezelési elveit.

A részletes terápiás ajánlásokat, melyek alapján a gyógyszerészek az akut rhinosinusitis öngyógyszerezését támogathatják, dolgozatunk második részében mutatjuk be.

## Irodalom

1. Çatlı T, Atilla H, Miller EK. Acute viral rhinitis. All Around the Nose. 2019;05:14:199-202. – 2. Settipane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. Clin Allergy Immunol. 2007;19:23-34. – 3. Brozek JL, Bousquet J, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:950-958. – 4. Fokkens WJ, Lund VJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58:1-464. – 5. Fokkens WJ, Lund VJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Pharmacist perspective on rhinosinusitis Rhinology. 2020;20:58:433-43. – 6. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a krónikus rhinosinusitisről. Eü Közlöny. 2014;44:2210-23. – 7. Hirschberg A. Aktualizált szakmai ajánlás (EPOS2020) és új terápiás lehetőségek krónikus rhinosinusitisben. Fül-Orr-Gégegyógyászat. 2020;66:139-44. – 8. Bousquet J, Schünemann HJ, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol. 2020;145:70-80. – 9. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az allergiás rhinitis ellátásáról. Eü Közlöny. 2015;45:2616-26. – 10. Kraxner H, Hirschberg A, et al. A 2019. évi ARIA kezelési irányelvek magyar adaptációja és a hazai alkalmazás lehetőségei allergiás rhinitisben. Orv Hetil. 2020;161:2059-71. – 11. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, szerk. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Allergy. 2004;59:373-87. – 12. Egészségügyi szakmai irányelv a felnőtt és gyermek allergiás rhinitis öngyógyításának lakossági gyógyszerellátásban végzett gyógyszerészeti gondozás keretében történő irányításáról. Gyógyszerészet. 2017;61:354-9. – 13. Garcia-Cardenas V, Armour C, et al. Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes: a systematic review. Eur Respir J. 2016;47:1134-43. – 14. Zhong H, Ni XJ, et al. Evaluation of pharmacist care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pharm. 2014;36:1230-40. – 15. Arsoy G, Varis A, et al. Insights on allergic rhinitis management from a Northern Cyprus perspective and evaluation of the impact of pharmacist-led educational intervention on patients' outcomes. Medicina (Kaunas). 2018;54:83. – 16. Tan R, Cvetkovski B, et al. Identifying the hidden burden of allergic rhinitis (AR) in community pharmacy: a global phenomenon. Asthma Res Pract. 2017;3:8. – 17. Topal E, Bakirtas A, et al. Predictive factors to differentiate between allergic and nonallergic rhinitis in children. Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4:447-52. – 18. Carter A, Dattani N, et al. Chronic rhinosinusitis. BMJ. 2019;364:131. – 19. Kennedy JL, Hubbard MA, et al. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;111:246-51. – 20. Wu D, Gray ST, et al. SNOT-22 score patterns strongly negatively predict chronic rhinosinusitis in patients with headache. International Forum of Allergy & Rhinology. 2019;9:9-15. – 21. Eross E, Dodick D, et al. The Sinus, Allergy and Migraine Study (SAMS). Headache. 2007;47:213-24. – 22. Thornley T, Marshall G, et al. A feasibility service evaluation of screening and treatment of group A streptococcal pharyngitis in community pharmacies. J Antimicrob Chemother. 2016;71:3293-9. – 23. Llor C, Bjerrum L, et al. Access to point-of-care tests reduces the prescription of antibiotics among antibiotic-requesting subjects with respiratory tract infections. Respir Care. 2014;59:1918-23. – 24. Members of the Workshops. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Allergy. 2004;59:373-87. – 25. Bosnic-Anticevich S, Costa E, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy": AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Sante) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. Allergy 2019;74:1219-36. – 26. Fokkens WJ, Lund VJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012;23:3:1-298. – 27. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;CD000247. – 28. Lemiengre MB, van Driel ML, et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;9:CD006089. – 29. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, et al. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD007880. – 30. Torres NF, Chibi B, et al. Evidence of factors influencing self-medication with antibiotics in low and middle-income countries: a systematic scoping review. Public Health. 2019;168:92-101. – 31. Aly M, Garcia-Cardenas V, Williams K et al. A review of international pharmacy-based minor ailment services and proposed service design model. Res Social Adm Pharm. 2018;14:989-98. – 32. Paudyal V, Watson MC, et al. Are pharmacy-based minor ailment schemes a substitute for other service providers? A systematic review. Br J Gen Pract. 2013;63:472-81.



HELFFERICH F, HIRSCHBERG A.: *The role of the pharmacist in the treatment of rhinosinusitis according to the latest professional guidelines – Part I – Forms of rhinosinusitis, diagnosis, general principles of treatment*

The role of pharmacists is paramount in diseases where the patient does not seek medical attention because of a condition considered to be banal. These include upper respiratory tract infections, various forms of rhinitis and rhinosinusitis. It is much more beneficial than self-medication if a well-trained pharmacist who can guide and assist the patient can make a correct diagnosis and thus provide therapeutic advice or, if he or she detects a condition that requires a medical examination, refer

the patient to a doctor. Domestic and international guidelines give instructions in this topic. The authors of this publication are practicing otolaryngologists who present the latest professional recommendations in their field, including those written specifically for pharmacists. With their help, they can, within their means, make a better diagnosis, help with therapeutic choice, improve adherence and use the right medicine.

Part I of their dissertation presents the types of rhinosinusitis and, in accordance with the latest European professional guidelines, proposes a set of questions that pharmacists can use in differential diagnosis. Attention is drawn to the alarming symptoms when the patient must be referred to a specialist.

<sup>1</sup>Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Fül-orr-gégészet, Fej-nyaksebészeti Osztály

<sup>2</sup>Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Fül-, Orr-, Gége, Fej-, Nyak és Szájsebészeti Osztály

\*levezető szerző: helfferich.frigyes@hm.gov.hu



**A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak**

## Kedves 2021. évi Rozsnyay Mátyás Emlékverseny íránt érdeklődő Kollégák!

Jóllehet a járvány még jelentősen korlátozza tevékenységeinket, de bízunk abban, hogy a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyt 2021-re tervezett időpontjában – **2021. június 04–06.** – már hagyományos keretek között, biztonsággal tudjuk megrendezni.

A helyszín a korábban meghirdetettnek megfelelően **Kecskemét, Aranyhomok Szálló.**

Jelentkezési időpontok:

- Versenyzők **előadás/ témakör bejelentési** határideje: **2021. április 15.**
- Előadás **összefoglalók beküldési** határideje: **2021. május 15.**
- **Jelentkezési határidő – szállásfoglalás:** versenyzők és résztvevők részére egyaránt: **2021. május 1.**

**Kérjük tehát a potenciális előadók / jelentkezők készüljenek!**



Üdvözléssel:

Rozsnyay Mátyás Emlékverseny Szervező Bizottsága

## LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA!

- A tudományos élet legfrissebb hírei • kreditpontos továbbképzések  
• webináriumok • távoktatás • nemzetközi hírek • FIP-ajánlások • az MTA hírei  
• naprakész információk a gyógyszerészet világából

**[www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu)**

Dalmadiné Kiss Borbála\*, Király Márton, Virág Dávid, Antal István, Ludányi Krisztina

# mRNS alapú vakcinák a COVID-19 járvány elleni küzdelemben

A SARS-CoV-2 vírus okozta világjárvány megfékezésében nagy reményeket fűznek a szakemberek az mRNS alapú vakcinákhoz, így a szerzők áttekintik a COVID-19 megbetegedés hátterében álló, a vakcinafejlesztés során megcélozható legfontosabb immunológiai folyamatokat, az mRNS vakcinák működésének alapjait, a hatékonyságuk növelésének módjait és az ipari léptékű gyártást lehetővé tevő új technológiákat. Törekednek továbbá a hivatkozott irodalmak alapján az oltóanyagfejlesztés és -engedélyezés során felmerülő problémák, kérdések elemző összefoglalására.

## BEVEZETÉS

Az RNS, azaz ribonukleinsav alapú vakcina ígéretes megoldás lehet napjainkban olyan betegségek terápiájában, amelyek a hagyományos módokon nem kezelhetők. Ilyenek a bizonyos rákos megbetegedések és örökletes hiánybetegségek kezelése, illetve egyes patogének – mint a SARS-CoV-2 vírus – által okozott súlyos fertőző betegségek elleni immunizálás. Ez utóbbira mRNS alapú oltóanyagot fejlesztett több gyógyszercég, mint a sajtóból is ismert Pfizer, illetve Moderna. Készítményeik forgalomba hozatalát az európai gyógyszerhatóság is engedélyezte, és sok országban, így hazánkban is zajlik az oltási kampány.

A sikeres vakcinafejlesztésnek előfeltételei voltak a megfelelő minőségű mRNS, mint hatóanyag előállítására kidolgozott eljárások, illetve az mRNS hatékony *in vivo* célba juttatását szolgáló biztonságos segédanyag- és hordozórendszerek kidolgozása. Az mRNS vakcinák esetében két alapvető problémát kellett megoldani: az egyik az mRNS kémiai instabilitása, a másik pedig az élő szervezetbe juttatva okozott súlyos gyulladás. Az mRNS célba juttatására alkalmas ideális hordozórendszer tehát egyszerre akadályozza meg annak bomlását, illetve elősegíti a megfelelő sejtekbe való felvételét. Az utóbbi idők fejlesztései, kutatásai révén rutinszerűvé vált az mRNS szekvencia módosítása, GMP konform gyártása, és a hatékony, biztonságos, vakcinákban alkalmazható hordozórendszerek előállítása terén is nagy előrelépés történt [1]. A nehézségeken kívül az mRNS-vakcináknak számos előnyük is van a hagyományos oltóanyagokkal szemben: erős humorális, illetve celluláris immunválaszt váltanak ki, előállításuk ol-



**Dalmadiné Kiss Borbála** 1997-ben végzett az ELTE TTK biológia-kémia szakán, majd az EGIS Gyógyszergyár Farmakokinetikai Kutató Laboratóriumában dolgozott bioanalitikusként. Az originális gyógyszerfejlesztéshez kapcsolódó analitikai vizsgálatok és a metabolitkutatás területén szerzett ta-

pasztalatokat, majd a laboratórium profilváltásához idomulva a bioekvivalencia vizsgálatok kivitelezésében vett részt vizsgálatvezetőként GLP irányelvek szerint. 2001-ben a Budapesti Műszaki Egyetem Vegyészmérnöki karán kromatográfiás szakirányú végzettséget szerzett, a PhD-fokozatot 2003-ban kapta meg. 2012-től dolgozik a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézetében tudományos munkatársként, ahol a készítmény analitikában, és a gyógyszerészhallgatók oktatásában szerzett gyakorlatot. Jelenleg a kutatócsoport, amelynek tagja, fehérjék szerkezetvizsgálatával foglalkozik.

csóbb, egyszerűbb, mivel sejtfüggetlen (bio)technológiai folyamatokon alapul. A hasonló kémiai tulajdonságok és előállítási technológiák lehetővé teszik továbbá az eltérő patogén antigének elleni vakcinák gyártási folyamatainak gyorsabb adaptálását és hatósági engedélyezését. Az mRNS vakcina hatékonysága és biztonságossága szempontjából kulcskérdés a veleszületett és adaptív immunrendszer kiegyensúlyozott és megfelelő mértékű stimulálása, mert a túlzott immunreakció különböző súlyosságú mellékhatásokhoz, az elégtelen immunválasz pedig a készítmény hatástalanságához vezethet [2].

Az első COVID-19 megbetegedéseket 2019-ben Kína Wuhan városában diagnosztizálták. A betegség gyorsan terjedt először Kínában, majd az egész világon, míg a WHO 2020 márciusában világjárvánnyá nyilvánította a helyzetet. A járvány eddig soha



nem látott tömegek megfertőződését megbetegedését és sok ember halálát okozta, megbénítva a világgazdaságot is. A megoldás a szakemberek szerint a hatékony oltóanyag kifejlesztése. Ezt bizonyítja, hogy már 2020 júliusában 27 gyógyszerjelölt volt klinikai kipróbálás alatt, 139 pedig a fejlesztés preklinikai fázisában, melyek teljes egészében lefedik a lehetséges hat vakcinatípust. Az első három és egyben legígéretesebb a 27 jelöltből vírus vektor, illetve mRNS alapú készítmény. A pandémiás szükséghelyzet megköveteli a gyógyszerfejlesztés idejének jelentős lerövidítését a szokásos 10-15 évről 1-2 évre annak érdekében, hogy a világ népességének immunizálása a súlyos légzési nehézségekkel járó megbetegedést okozó SARS-CoV-2 vírus ellen minél hamarabb elkezdődhessen. A kutatóknak és a hatósági szakembereknek több problémával kell szembenézniük a preklinikai és klinikai vizsgálatok értékelésekor, mivel a COVID-19 betegséggel kialakuló protektív immunválasz mielenlétét egyelőre kevésbé értjük, így nem egyértelmű, melyik vakcinatípus bizonyul majd a leghatékonyabbnak. A biológiai gyógyszerek, így az oltóanyagok esetében is a preklinikai eredmények interpretálása, és a klinikára bocsátás megítélése nehézségekbe ütközik, mivel gyakran tapasztalható az állatkísérletes modellekben nagyobb mértékű immunogenitás, mint amely a későbbi klinikai vizsgálatokban bizonyítást nyer. Sarkalatos pontok tehát a vakcina hatékonyságának megítélésében a megfelelő állatmodell és önkéntes populáció kiválasztása, illetve az egyértelmű klinikai végpontok meghatározása [3].

### A COVID-19 IMMUNOLÓGIÁJA, A VAKCINÁLÁS LEHETŐSÉGEI

A fertőzés kezdetén a légutak érintettek, de a vírus jelenléte egyéb más fontos szervekben, mint a szív, máj, agy és a vesék is kimutatható. Más koronavírusokhoz hasonlóan a SARS-CoV-2 is gátolja a veleszületett immunválasz dendritikus sejtjeit, illetve az 1-es és 3-as interferon rendszert. Vírusspecifikus antitestek a tünetek megjelenését követő két hétben már kimutathatók a fertőzött személyekben, de mennyiségük általában a tünetek erősségétől függ, és a neutralizáló antitestek jelenléte tünetmentes egyénekben hamarabb cseng le. Sajnos az ok-okozati kérdések ma még nem teljesen világosak, vagyis hogy a nagyobb antitestmennyiség védeltséget jelent, vagy éppen a betegség súlyosbodását okozza (*Antibody Dependent Enhancement of the disease*, ADE). Az antitestek leg-

inkább a vírus S proteinje (közismertebb nevén a tüskefehérje) ellen keletkeznek, de a legnagyobb mennyiségű vírusprotein, az N protein ellen is zajlik antitesttermelés, bár úgy tűnik, ezek nem alkalmasak a vírus neutralizálására. Nem tudjuk egyelőre pontosan azt sem, hogy milyen hosszan nyújtanak védeltséget a vérből kimutatható antitestek, illetve, hogy mi az a titer, mely biztos immunitást jelent a vírus ellen. Ennek ismerete azonban elengedhetetlen a megfelelő vakcina fejlesztéséhez, és hatásosságának értékeléséhez. Megfigyelhető bizonyos mértékű keresztimmunitás más koronavírus fertőzésekkel, ez is magyarázhatja többek között a jelentős egyéni különbségeket a betegség lefolyását illetően. Szükséges lehet ezt a tényt is figyelembe venni a SARS-CoV-2 vakcinák klinikai vizsgálatai során az önkéntesek kiválasztásában, mert a korábban lezajlott egyéb koronavírus fertőzés miatt létrejött immunitás meghamisíthatja az adott vakcina hatékonyságára vonatkozó következtetéseket. Kutatások rámutattak, hogy a humorális immunválasz mellett nagy jelentősége van a koronavírus okozta megbetegedések elleni védeltség kialakulásában a citotoxikus T sejteknek (CD4+ és CD8+), illetve a nemrégiben leírt veleszületett immunrendszer által kialakított memóriának (*trained immunity*), melynek legfontosabb szereplői a makrofágok. Az ilyen típusú immunmemóriának nagy szerepe van a vírus korai eliminálásában a légutakból, és ennek tulajdonítják azt a megfigyelést, hogy a BCG oltás bizonyos mértékű védeltséget jelent a SARS-CoV-2-vel szemben. Enyhébb eseteknél megfigyelhető a CD8+ memória T sejtek nagyobb száma a légzőszervekben, így felmerülhet tehát az a gondolat, hogy egy hatékony vakcinának az immunrendszernek ezt a részét is aktiválnia kell. Ennek hatékony megvalósítása viszont nagymértékben függ a beviteli úttól, tehát megfontolandó lehetne az inhalációs vakcina fejlesztése is. Ezt támasztja alá az is, hogy az előbb említett alveoláris makrofágok is a légutak mukózájában találhatóak. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a T sejt immunválasz erőssége jobban leírja a védeltség mértékét időkben, mint az antitest titer, ami szintén megfontolandó a vakcina fejlesztések során [3].

### SARS-CoV-2 VAKCINAJELÖLTEK

2021. február végén 73 vakcinajelölt volt a fejlesztés klinikai, 182 pedig a preklinikai fázisában [4]. A nem vírus alapú vakcinák hatása többségében a vírus S proteinje, mint antigén ellen kialakított immun-

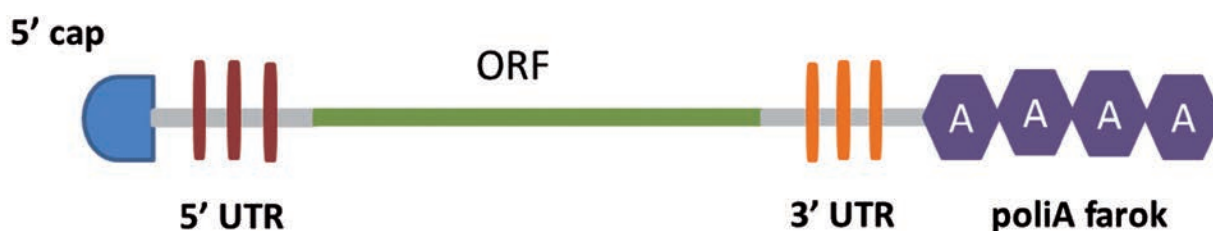
**I. táblázat** EMA engedélyezés alatt álló, illetve klinikai fejlesztési fázisban lévő, fontosabb vakcina jelöltek 2021. február végén [3,19]

| Vakcina neve               | Típus                              | Fejlesztő                                                                   | Klinikai fejlesztési fázis      |
|----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ad26.COVS.2.S              | adenovírus vektor                  | Janssen-Cilag International Jhonson&Jhonson                                 | EMA engedélyezés alatt          |
| ChAdOx1-SARS-CoV-2         | adenovírus vektor                  | AstraZeneca, University of Oxford                                           | EMA engedélyt kapott            |
| INO-4800                   | plazmid DNS                        | Inovio Pharmaceuticals, International Vaccine Institute                     | Fázis 1-3<br>USA                |
| NVX-CoV2373                | protein alegység                   | Novavax USA                                                                 | Fázis 3                         |
| LNP-nCoVsaRNA              | lipid-nanorészecske saRNA          | Imperial College London, Morningside Ventures                               | Fázis 1-2<br>Egyesült Királyság |
| COVID-19 vakcina           | inaktivált SARS-CoV-2 vírus        | Chinese Academy of Medical Sciences                                         | Fázis 1-2<br>Kína               |
| Gam-COVID-VacLyo (Sputnik) | adenovírus vektor, nem replikálódó | Gameleya Research Institute                                                 | Fázis 3<br>Oroszország          |
| COVID-19 vakcina           | inaktivált SARS-CoV-2 vírus        | Sinopharm, Wuhan Institute Biological Products Co. Ltd.                     | Fázis 1-3<br>Kína               |
| COVID-19 vakcina           | fehérje alegység                   | Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy, Chinese Academy of Medical Sciences | Fázis 1-2.<br>Kína              |
| CVnCoV                     | lipid-nanorészecske mRNS           | CureVac                                                                     | Fázis 1<br>Németország, Belgium |
| COVID-19 vakcina           | plazmid DNS                        | AnGes Inc. Osaka University, Takara Bio                                     | Fázis 1-2<br>Japán              |
| GX-19                      | plazmid DNS                        | Genexine Consortium                                                         | Fázis 1-2<br>Dél-Korea          |

válaszon alapul. A járványkezelésre fejlesztett vakcinák tulajdonságairól, működési mechanizmusairól Duda Ernő professzor adott igen kiváló összefoglalót a *Gyógyszerészet* januári számában [5], ezért a továbbiakban a nukleinsav alapú, azon belül is az mRNS vakcinákkal foglalkozunk részletesebben.

A nukleinsav alapú vakcinák közül jelenleg 11 plazmid DNS és 8 mRNS alapú van klinikai kipróbálás alatt [4], míg több más fejlesztése a preklinikai fázisnál tart. Nagy előnye a lipid nanorészecskébe zárt mRNS-vakcináknak (Moderna, Pfizer-BioNTech), hogy a gazdasejtbe való bejutást követően a bennük tárolt genetikai információ átíródik (transzlálódik) aminosav szekvenciává és a poszttranszlációs módosításokon is keresztülmehet, mely a natív antigén

szerkezet imitálását nagyban elősegíti. Szintézisük *in vitro* transzkripcióval (IVT) történik, ami kizárja az esetleges mikrobiális eredetű szennyeződések jelenlétét a termékben. Mivel eddig még nem került forgalomba ilyen oltóanyag emberi alkalmazásra, nincs információ arról, hogy milyen hosszú távú védeltséget biztosítanak, illetve alkalmasak-e az inhalációs vakcinálásra [3]. A Pfizer-BioNTech mRNS alapú vakcinája 2020 decemberében, a Moderna cég ugyanilyen típusú készítménye pedig 2021. január elején kapta meg az EMA forgalomba hozatali engedélyét. A fontosabb, a fejlesztés klinikai fázisában lévő, illetve a közlemény írásakor az EMA általi engedélyezésre váró vakcina jelölteket az **I. táblázat** foglalja össze.



**1. ábra** Az érett, átírási kész mRNS szerkezete (ORF: *open reading frame*, a transzlálódó szekvencia; UTR: *untranslated region*, át nem íródo szakasz) [2].



## AZ mRNS ALAPÚ VAKCINA HATÁSMECHANIZMUSA

Az mRNS teremti meg a kapcsolatot a sejtmag DNS-ében tárolt genetikai információ és a riboszómák végbemenő fehérjeszintézis között. Az mRNS vakcina hatásának alapja az, hogy a célsejtekbe kívülről bejuttatott, *in vitro* körülmények között előállított, és az előállítani kívánt fehérje genetikai információját hordozó mRNS átíródik a gazdasejtben. A gazdaszervezet termeli tehát azt a fehérjét, antigént, mely a megfelelő, ideális esetben hosszú távú, protektív immunválaszt kiváltja. Ez a fehérje lehet az adott betegségben esetleg hiányzó fehérje, de védőoltások esetében az egyes kórokozók valamely, a gazdaszervezetben megfelelő immunválaszt kiváltó fehérje is. A translációra kész, érett mRNS felépítését az **1. ábra** mutatja.

Az mRNS-ek két típusa áll jelenleg az oltóanyag-kutatások középpontjában: a replikálódni nem képes mRNS az 5' és 3' át nem írt (UTR) régiókon kívül az antigént kódoló részt tartalmazza csak, míg az önmagától amplifikálódni képes RNS az antigénen kívül a replikációhoz szüksége vírus eredetű apparátus genetikai kódját is hordozza. Az mRNS, mivel nem integrálódik a gazdasejt DNS állományába, mentes a mutagén hatásoktól és természetes úton bomlik le a gazdasejtben, mely folyamat bizonyos módosításokkal, illetve hordozórendszerekkel szabályozható. A kívülről a szervezetbe juttatott mRNS önmagában immunválaszt vált ki, mivel számos sejtfelszíni, endoszómális és a sejtplazmában jelen lévő receptorhoz kötődhet. Ez a kiváltott immunválasz lehet kedvező, adjuváns hatású a vakcina eredeti hatását tekintve, illetve lehet káros, mely gyulladást okozhat a gazdaszervezetben, vagy az mRNS ellen irányulva annak dezaktiválódásához vezethet [6]. Az mRNS vakcinák által kiváltott immunválaszról a **2. ábra** ad szematikus összefoglalást.

## AZ mRNS VAKCINA HATÉKONYSÁGNÖVELEÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

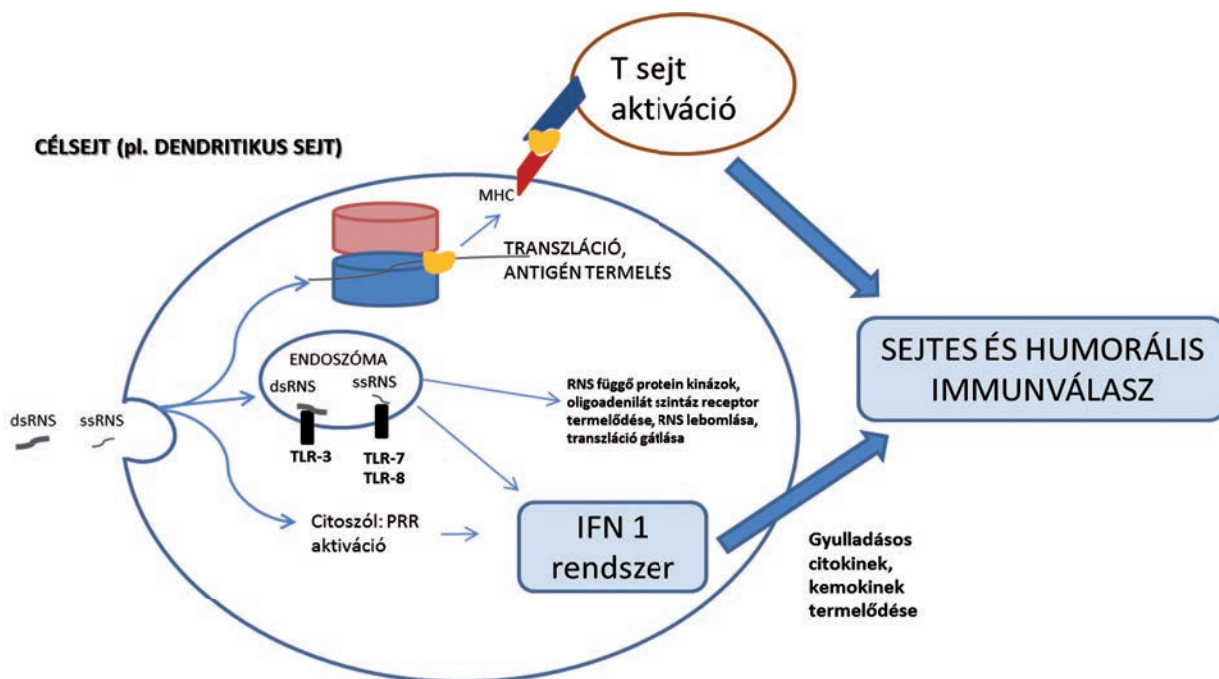
Az mRNS vakcinák hatékonysága és biztonságossága szempontjából kulcsfontosságú kérdések a megfelelő hordozórendszer, a vakcina káros immunogenitása az Interferon 1 rendszer aktiválása révén, a megfelelően hosszú felezési idő és a célsejtbe való bejutást követően a transláció hatékonysága.

## Módszerek a kiegyensúlyozott immunválasz kialakítására

Az egyéb, nem mRNS alapú vakcinák esetében gyakran alkalmazott adjuvánsok mRNS alapú oltóanyagoknál nem szükségesek, mivel azok önmagukban rendelkeznek az immunrendszert aktiváló, adjuváns hatásokkal. Ez a tulajdonságuk lehet egyszerre hasznos, illetve vezethet az mRNS, mint hatóanyag lebomlásához is. Bizonyos, az *in vitro* transzkripció során keletkező melléktermékek, mint a duplaszálú RNS (dsRNS) jelentősen ronthatják a transláció hatásfokát, így mennyiségük csökkentése rendkívül fontos. Ez lehetséges az *in vitro* transzkripció (IVT) során alacsonyabb  $Mg^{2+}$  koncentráció, módosított nukleozidok vagy speciális termotabil RNS polimeráz alkalmazásával, illetve tisztítási lépések beiktatásával. A módosított nukleozidok beépítése az mRNS szekvenciába ezen kívül a PRR (*pattern recognition receptor*) aktiválódását és az mRNS immunrendszer általi hatástalanítását is mérsékelhetik [7-12]. A módosított nukleozidokat tartalmazó mRNS együttes formulálása TLR4 (*Toll like receptor*) agonistákkal tovább javíthatja az egyensúlyt annak immunrendszert aktiváló adjuváns hatása és a saját maga ellen irányuló immunválasz között. Ugyanilyen hatása lehet a legutóbbi kutatások szerint a rövid dupla láncú szakaszok beépítésének a molekula 3' UTR, illetve poliA farok részén [13, 14].

## Az mRNS szekvencia módosítása

Az át nem írt régiók (UTR) hossza és minősége mind az 5', mind pedig a 3' láncvégen jelentősen befolyásolják a transláció sebességét és az átírt szekvenciák (transzkriptom) felezési idejét, ezért e régiók módosítása, optimalizálása kiemelt jelentőségű az mRNS vakcina hatékonysága szempontjából [15,16]. Ezek az UTR szekvenciák fajspecifikusak és különbözőek lehetnek az adott sejt típusától, illetve állapotától, életciklusától függően. Ezért minden egyes mRNS vakcina esetében célszerűen kell módosítani ezeket a régiókat [2]. Az 5' régió az eukarióta sejtekben egy, a 7-es nitrogénen metilált guanint, az úgynevezett 5' cap-et hordoz, mely a *splicing* szabályozása mellett megvédi az mRNS-t a lebontó nukleázoktól, segíti sejtben belüli transzportját és a translációt csakúgy, mint a transzkripció egyik utolsó lépéseként a 3' láncvégehez csatolt poliadenin (poliA) farok. Korábbi eredmények alapján a hosszabb poliadenin farok stabilabb



**2. ábra** Az *in vitro* átírt RNS (IVT RNS) által kiváltott immunválasz (dsRNS: *double-stranded* RNS, duplaszálú RNS; ssRNS: *single-stranded* RNS, egyszálú RNS; PRR: *pattern recognition receptor*; TLR: *toll like receptor*; IFN: *interferon*; MHC: fő hisztokompatibilitási komplex)

mRNS-t eredményez [17]. A fent említett mRNS szakaszok módosítása tehát a vakcina fejlesztéskor az optimalizálható technológiai eljárások közé tartozik. Számos kutatás irányult a transzláció során átírt úgynevezett ORF szakasz módosítására a transzlációs hatékonyság növelése és a veleszületett immunválasz mérséklése érdekében. Erre lehetőség van a kodonok, az egyes aminosavakat kódoló nukleotid hármasok módosításával, illetve a guanin-citozin arány változtatásával. A kodonok szintjén történő hatékonyságnövelésnek több lehetősége ismert, mint például a gyakoribb kodonok alkalmazása az egyes aminosavak esetében vagy a nagyobb tRNS (transzfer RNS) gyakorisággal rendelkezők beépítése. A kodon optimalizálás növeli a transzlációs rátát, az iniciációs kodon közelében jelenlévő megfelelő kodon pedig az elongációs rátát. A legutóbbi kutatások azt is igazolták, hogy az mRNS poszttranszkripciósi módosításai, mint például a citidinek acetilálása fokozhatja az mRNS-ben kódolt információ fehéjére való átírását, azaz a transzlációt [2].

#### Hatékony hordozórendszerek az *in vivo* mRNS transzport számára

Egy hatékony és biztonságos vakcina további fontos összetevője egy olyan nem toxikus hordozórendszer, mely biztosítja az mRNS-nek a célsejtek (antigén pre-

zentáló sejtek, T sejtek) citoplazmájába való bejutását, egyúttal megakadályozva idő előtti lebomlását. Az mRNS sejtbe juttatása nagy kihívást jelent egyrészt negatív töltése miatt, ami nem kedvez a sejtmembránon való átjutásnak, illetve a sejtmembránon általában transzportálódó molekuláknál három, négy-szer nagyobb mérete miatt. Az eddigi kutatások során a lipidalapú hordozók, bizonyos polimerek és proteinek (*cell penetrating peptide*, CPP) feleltek meg az előbb említett elvárásoknak. Számos mRNS hordozórendszert írtak le eddig, az egyszerű dendrimer, polietilénimin és protamin hordozók mellett bonyolultabb koloid rendszerek, mint például lipid-nanorészecske és nanorészecske-CPP alapú hordozók képezték a vizsgálatok tárgyát. Az eddigi kutatások alapján a lipid nanorészecskék bizonyultak a leghatékonyabbaknak. Ezek a lipid nanorészecskék általában ionizálható lipidekből, koleszterinből és a lipidekhez kapcsolt PEG-ből (polietilén-glikol) állnak. Elősegítik az mRNS sejtek általi felvételét és citoszolban való transzportját, megóvják az endoszómákban való lebomlástól és a TLR receptorok általi felismeréstől, ezáltal elkerülve a veleszületett immunválasz aktiválódását [2]. Nem szabad azonban elfelejtenünk, hogy a legtöbb tapasztalat ezekkel a hordozórendszerekkel kapcsolatban a daganatterápiából származik, ezért csak megfelelő óvatossággal alkalmazhatók a megelőző vakcinázásban.

## AZ *IN VITRO* mRNS TERMELES OPTIMALIZÁLÁSA, MÉRETNÖVELESE

Nagyszámú vakcina előállításához olyan egyszerű, költséghatékony módszerekre van szükség, melyek alkalmasak a megfelelő minőségű termék előállítására. A terápiás és biztonsági szempontoknak megfelelő mRNS termék előállítása laboratóriumi körülmények között manapság már nem jelent különösebb kihívást, de ezek a technológiai eljárások nem feltétlenül alkalmasak tömegtermelésre. A jelenleg alkalmazott eljárások lépései a következők: különböző enzimatis reakciók a DNS templát létrehozására, *in vitro* transzkripció, illetve az 5' cap és a poliadenin farok létrehozása. Minden egyes lépést követően fontos a melléktermékek és az el nem reagált komponensek eltávolítása. Ehhez megfelelően hatékony, egyszerű és olcsó elválasztási módszerekre van szükség. A termék tisztítása laboratóriumi körülmények között folyadékkromatográfiával történik, mely nem feltétlenül ideális az ipari termelés során. Az ideális ipari eljárás egy lépéses, egy reaktorban végbemenő (*one-pot*) technológia, és egyszerű, olcsó, nagy áteresztőképességű tisztítási eljárással kapcsolt [1]. Ebben az irányban két fejlesztés jelentett nagy előrelépést: az egyik az úgynevezett CleanCap® technológia, melynek során egy lépésben történik az *in vitro* transzkripció és az 5' cap szintézise [18], míg a másik újítás a nagymértékben immunogén duplaszálú RNS (dsRNS) szennyezők eltávolítására alkalmazott folyadékkromatográfiás tisztítás kiváltására alkalmas, cellulóz hordozón való adszorpción alapuló tisztítási módszer, mely hasonló hatásfokkal működik, mint a folyadékkromatográfia, viszont sokkal olcsóbb, és az ipari technológiai folyamatokba sokkal jobban beilleszthető [8].

## ÖSSZEFOGLALÁS

A világjárvány által kikényszerített, soha nem látott gyorsaságú oltóanyag-fejlesztés igen összetett feladat elé állítja mind a gyógyszerfejlesztőket, mind pedig az engedélyező hatóságokat. Természetesen a gyógyszerfejlesztő cégek nem a cilindrből varázsolták elő termékeiket, azok korábbi járványok, kórokozók és egyéb más indikációk esetében felhalmozott, jelentős mennyiségű tudásanyagon és évek óta fejlesztett technológiákon alapulnak. Olyan helyzetben kell felelősséggel döntéseket hozni, amikor több, a közleményben is érintett kérdésre még nincs kielégítő válasz, de az biztosan kijelenthető, hogy nagyszágrendekkel töb-

bet tudunk napjainkban a vírusról, a COVID-19 betegség terjedéséről és immunológiájáról, az mRNS vakcinák biztonságosságáról, mint a múlt év tavaszán. Ugyanakkor maradtak nyitott kérdések is, mint például az oltással kialakított immunitás időtartama, melyre csak valós idejű vizsgálatok adhatnak választ. Látszólag az mRNS vakcinák előrébb tartanak az engedélyezési folyamatban, ha úgy tetszik, a versenyben, és tudományos újdonságuk révén talán „tudat alatt” már most megelőlegezzük nekik az aranyérmet, de a verseny győzteseinek, a betegeknek, pontosabban a járványmentes életükbe visszatérni vágyó embereknek kell lenniük. Az, hogy több vakcinatípus – már régóta alkalmazott és sokszor bevált technológiáktól a legújabb tudományos eredményeken alapuló innovatív, de újdonságuk révén még nem annyira bejáratott technológiákig – áll fejlesztés és klinikai kipróbálás alatt, lehetővé teszi, hogy mindenki a számára leghatékonyabb és biztonságos oltásban részesüljön.

## Irodalom

1. Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opin Immunol.* 2020;65:14-20. – 2. Linares-Fernández S, Lacroix C, et al. Tailoring mRNA vaccine to balance innate/adaptive immune response. *Trends Mol Med.* 2020;26:311-23. – 3. Jeyanathan M, Afkhami S, et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:615-32. – 4. WHO. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. (2021.02.23.) <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> – 5. Duda E. Védőoltások a SARS-CoV-2 vírus okozta járvány (COVID-19) ellen. *Gyógyszerészet.* 2021;65:6-13 – 6. Pardi N, Hogan MJ, et al. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:261-79. – 7. Mu X, Greenwald E, et al. An origin of the immunogenicity of in vitro transcribed RNA. *Nucleic Acids Res.* 2018;46:5239-49. – 8. Baierdörfer M, Boros G, et al. A facile method for the removal of dsRNA contaminant from in vitro-transcribed mRNA. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019;15:26-35. – 9. Richner JM, Himansu S, et al. Modified mRNA vaccines protect against Zika virus infection. *Cell.* 2017;168:1114-1125.e10. – 10. Durbin AF, Wang C, et al. RNAs containing modified nucleotides fail to trigger RIG-I conformational changes for innate immune signaling. *mBio.* 2016;7:e00833-16. – 11. Karikó K, Buckstein M, et al. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity.* 2005;23:165-75. – 12. Freund I, Eigenbrod T, et al. RNA modifications modulate activation of innate

toll-like receptors. *Genes* (Basel). 2019;10:92. – **13.** Verbeke R, Lentacker I, et al. Co-delivery of nucleoside-modified mRNA and TLR agonists for cancer immunotherapy: Restoring the immunogenicity of immunosilent mRNA. *J Control Release*. 2017;266:287-300. – **14.** Uchida S, Yoshinaga N, et al. Designing immunostimulatory double stranded messenger RNA with maintained translational activity through hybridization with poly A sequences for effective vaccination. *Biomaterials*. 2018;150:162-170. – **15.** Asrani KH, Farelli JD, et al. Optimization of mRNA untranslated regions for improved expression of therapeutic mRNA. *RNA Biol*. 2018;15:756-62. – **16.** Trepotec Z, Aneja MK, et al. Maximizing the translational yield of mRNA therapeutics by minimizing 5'-UTRs. *Tissue Eng Part A*. 2019;25:69-79. – **17.** Holtkamp S, Kreiter S, et al. Modification of antigen-encoding RNA increases stability, translational efficacy, and T-cell stimulatory capacity of dendritic cells. *Blood*. 2006;108:4009-17. – **18.** Vaidyanathan S, Azizian KT, et al. Uridine depletion and chemical modification increase Cas9 mRNA activity and reduce immunogenicity without

HPLC purification. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;12:530-542. – **19.** European Medicines Agency. Treatments and vaccines for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19#medicines-undergoing-evaluation-section> (2021.01.27)

DALMADI KISS B, KIRÁLY M, VIRÁG D, ANTAL I, LUDÁNYI K: *mRNA-based vaccines in the contest against COVID-19 epidemic*

The authors review the key immunological processes underlying COVID-19 that can be targeted during vaccine development. The manuscript presents the fundamentals of mRNA vaccines, ways to increase its efficacy, and new technologies for industrial-scale production. A summary of the problems and issues arising during the development and authorization of vaccines on the basis of the cited literature has been also provided.

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerészeti Intézet, 1092 Budapest, Högyes Endre u. 7.

\*levezető szerző: kiss.borbala@pharma.semmelweis-univ.hu



**A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak**

## A Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar közleménye

a 75., 70., 65., 60. és 50. éve végzett gyógyszerészek részére



A Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara örömmel ápolja azt a hagyományt, hogy volt hallgatóinak jubileumi díszoklevelet adományoz. **Azok a gyógyszerészek, akik diplomájukat** az Egyetem jogelődjeinél:

- a Pázmány Péter Tudományegyetemen,
- a Budapesti Orvostudományi Egyetemen,
- illetve a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen

**1946-ban, 1951-ben, 1956-ban, 1961-ben, illetve 1971-ben szerezték meg**

**2021. április 30-ig** a Gyógyszerésztudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26. fsz. 16.) **nyújthatják be kérelmüket** a platina, a rubin, a vas, a gyémánt, illetve az arany **díszoklevél igénylése végett.**

A kérelemben kérjük feltüntetni az oklevél keltét, a diplomában szereplő nevet, rövid szakmai önéletrajzot és az értesítési címet.

Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalban telefonon (06-1 266-0449), vagy letölthető a Kar honlapjáról ([www.semmelweis.hu/gytk/hirek](http://www.semmelweis.hu/gytk/hirek)).



Mazákné Kraszni Márta

# A nem-inzulin antidiabetikumok gyógyszerészeti kémiája – I. rész

A *Gyógyszerészet* 2021. januári számában közlemény jelent meg a nem-inzulin antidiabetikumok farmakológiájáról [1]. Jelen írás ennek folytatásaként ugyanezen gyógyszercsoport kémiai tárgyalását célozza meg, fókuszálva a Magyarországon törzskönyvezett hatóanyagokra. Mivel a gyógyszerek szerkezete alapvetően meghatározza farmakológiai sajátosságukat és viselkedésüket az élő szervezetben, részletes bemutatásra kerülnek a célmolekulához kötődés szerkezeti kritériumai, a farmakokinetikai tulajdonságokat befolyásoló fizikai-kémiai paramétereik, valamint kiürülésüket elősegítő legfontosabb metabolikus átalakulásaik. A Ph.Hg.VIII.-ban hivatalos gyógyszermolekulák esetében röviden ismertetésre kerülnek a gyógyszerkönyvi minőségellenőrzésük főbb sajátosságai is.

## BEVEZETÉS

Az antidiabetikus gyógyszeres terápia már évszázados múltra tekint vissza. Az inzulin 1923-as kereskedelmi bevezetését követően az inzulinkészítmények fejlesztésével párhuzamosan rohamos fejlődésnek indultak a vércukorszint csökkentését célzó szintetikus gyógyszerek is (nem-inzulin antidiabetikumok), amelyek a 2. típusú diabetes mellitus kezelésére szolgálnak. Számos hatástani és kémiai csoport jött létre, és ez a folyamat a mai napig nem állt le, sőt újabb lendületet kapott az inzulintól független hatás módú szerek megjelenésével (**1. ábra**). Jelenleg Magyarországon 24 nem-inzulin antidiabetikum gyógyszermolekulának létezik törzskönyvezett készítménye (**I. táblázat**), melyek 4 fő hatástani csoporton belül 8 hatástani/kémiai alcsoportba oszthatók [1]. Közleményem első részében az inzulinérzékenységet javító és az inzulinszekréciót fokozó szereket mutatom be.

## INZULINÉRZÉKENYSÉGET JAVÍTÓ SZEREK

### Biguanidok – Metformin

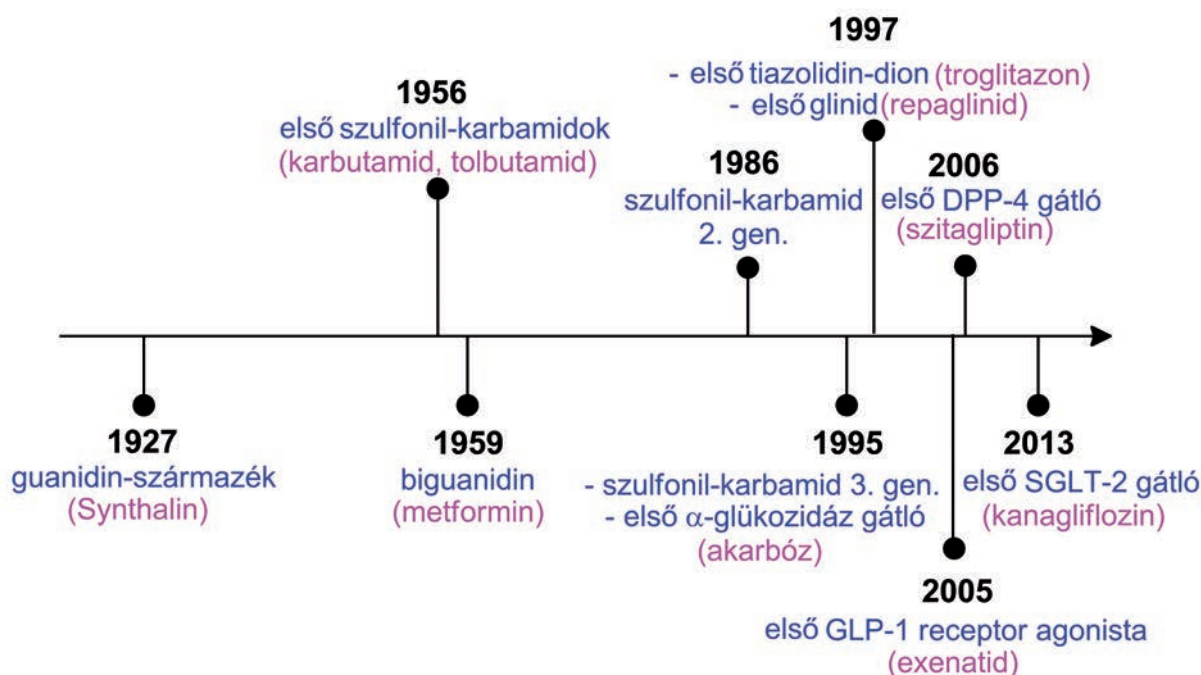
A metformin a biguanid típusú antidiabetikus szerek egyetlen forgalomban lévő képviselője. A csoport kialakulása egy, már a középkorban is használt gyógynövényre, a kecskerutára vezethető vissza, amiről később kiderült, hogy vércukorszint-csökkentő hatását a benne található guanidin-származéknak, a galeginnek köszönheti [2]. Mivel ez a természetes anyag nem elég hatékony antidiabetikum, ugyan-



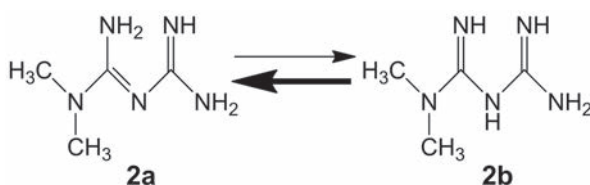
Mazákné Kraszni Márta 1998-ban kapta meg gyógyszerészeti oklevelét a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Ezt követően doktoranduszként kezdte meg munkáját a Gyógyszerészeti Kémiai Intézetben, melynek később munkatársa lett. 2004-ben szakgyógyszerészti képesítést szerzett kémiai/fizikai-kémiai gyógyszerellenőrzés szakágban, majd 2005-ben megkapta PhD-fokozatát. Jelenleg a Gyógyszerészeti Kémiai Intézet egyetemi docenseként részt vesz gyógyszerészhallgatók graduális és posztgraduális képzésében. Kutatási tevékenységét az NMR spektroszkópia analitikai alkalmazásai területén végzi.

akkor toxikus vegyület, az 1920-as években szintetikus származékokat kezdtek el kifejleszteni a guanidinocsoport megtartásával. Ezekből néhányat gyógyszerként is alkalmaztak (Synthalin A és B), de hepatotoxicitásuk miatt csak rövid ideig maradtak használatban. A csoport továbbfejlesztése csak néhány évtized múlva, az 50-es években folytatódott, aminek eredményeképpen három gyógyszermolekula is forgalomba került: a metformin, fenformin és buformin. Az utóbbi kettőt súlyos mellékhatásai miatt (tejsavas acidózis) kivonták a forgalomból, míg a metformin ma is a 2. típusú diabetes kezelésének elsőként választandó gyógyszere [3].

A metformin szerkezetében két guanidinocsoport összekapcsolódik, a biguanid szerkezet két metilcsoporttal szubsztituált (**2. ábra**). Két tautomer formában létezik, melyből az **2a** dominál annak ellenére, hogy szakkönyvekben és közleményekben is az **2b** formát írják fel leggyakrabban [4]. Erősen bázi-



1. ábra A nem-inzulin antidiabetikumok bevezetésének időbeli áttekintése



2. ábra A metformin szerkezete és tautomer formái

kus tulajdonságú molekula, a 0–14-es pH-tartományban két hidrogénion megkötésére is képes ( $pK_{a1}=3,14$ ;  $pK_{a2}=13,84$  [5]). Fiziológias pH 7,4-en egyszeresen pozitív töltésű ionként fordul elő, de a gyomorban főként dikationos formában van jelen. Erősen poláris, hidrophil jellegét mutatja, hogy nemionizált formájának megoszlási hányadosa  $\log P=-0,96$ , ami az ionizációval még tovább csökken ( $\log D_{7,4}=-4,96$ ) [6]. Emiatt a membránokon passzív diffúzióval csak nagyon csekély mértékben képes átjutni. Orális biohasznosíthatósága kb. 60%. A vékonybélből történő abszorpciójában és különböző szervekbe (máj, vese) történő bejuttatásában plazma-membrán monoamin transzporter és szerves kationos transzporterek vesznek részt. Erősen hidrophil jellege következtében a szervezetben nem metabolizálódik, ezért mellékhatásprofilja is kedvezőbb, változatlan formában képes ürülni főként a vizelettel [7]. Hatásmechanizmusa molekuláris szinten a mai napig nem teljesen tisztázott, de nagy valószínűséggel több célmolekulához is képes kötődni [8].

A metformin a gyógyszerkönyvben hidroklorid sójaként hivatalos, ami kitűnően oldódik vízben. Első azonosításában infravörös spektroszkópia (IR) szerepel CRS anyag felhasználásával, valamint a kloridion kimutatása. Második azonosításként olvadáspontmérés, normál fázisú vékonyréteg kromatográfiás (VRK) módszer, valamint a guanidinocsoport kimutatására egy kémiai reakció is elő van írva. Tartalmi meghatározását vízmentes hangyasavban potenciometriás végpontjelzés mellett történő perklorosavas titrálással végezteti a gyógyszerkönyv, melynek során egyértékű bázisként mérődik. A 6 darab gyógyszerkönyvben felsorolt szennyezőjéből HPLC-s módszerrel mindösszesen 2-re kell specifikus vizsgálatot végezni. A cianoguanidin méréséhez erős kationcserélő HPLC oszlop szükséges, míg a dimetilamin vizsgálata egy szokványos fordított fázisú HPLC rendszerben történik fluoro-dinitrobenzollal végzett előzetes származékképzést követően. 2019-ben az Európai Gyógyszerügynökség figyelmeztetést adott ki, hogy egyes, az EU országokon kívül forgalmazott metformin készítményekben határérték fölötti N-nitrozodimetilamin (NDMA) szennyezést találtak, amivel kapcsolatban később egy kutatócsoport tanulmányt készített. Ebben megállapították, hogy az NDMA szennyezés nem a kiindulási anyagokból (metformin és segédanyagok) származik, hanem a gyártás közben képződik feltehetően a komponensek dimetilamin szennyezőiből, bár keletkezésének módja ezidáig nem tisztázott [9].

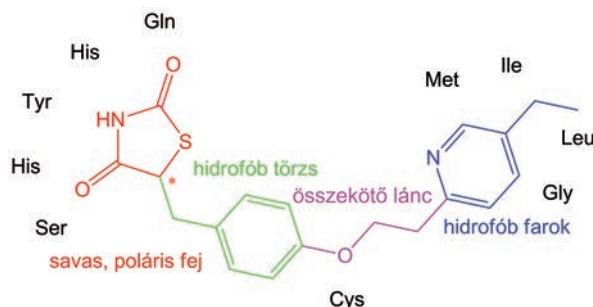

**I. táblázat** A Magyarországon törzskönyvezett és a gyógyszerkönyvekben hivatalos nem-inzulin antidiabetikumok.

| Hatóanyag neve                                           | ATC kód          | Ph.Hg. VIII. / Ph.Eur 10.2         | USP43 | Törzskönyvezett készítmény |
|----------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------|-------|----------------------------|
| <b>Biguanidok</b>                                        |                  |                                    |       |                            |
| metformin                                                | A10BA02          | Metformini hydrochloridum          | +     | +                          |
| <b>PPAR<math>\gamma</math>-agonista tiazolidindionok</b> |                  |                                    |       |                            |
| pioglitazon                                              | A10BG03          | Pioglitazoni hydrochloridum        | +     | +                          |
| <b>Szulfonil-karbamidok</b>                              |                  |                                    |       |                            |
| tolbutamid                                               | A10BB03          | Tolbutamidum                       | +     | -                          |
| glibenklamid                                             | A10BB01          | Glibenclamidum                     | -     | +                          |
| glipizid                                                 | A10BB07          | Glipizidum                         | +     | -                          |
| glikvidon                                                | A10BB08          | -                                  | -     | +                          |
| gliklazid                                                | A10BB09          | Gliclazidum                        | -     | +                          |
| glimepirid                                               | A10BB12          | Glimepiridum                       | +     | +                          |
| <b>Glinidek</b>                                          |                  |                                    |       |                            |
| repaglinid                                               | A10BX02          | Repaglinidum                       | +     | +                          |
| nateglinid                                               | A10BX03          | Nateglinidum                       | +     | +                          |
| <b>GLP-1 analógok</b>                                    |                  |                                    |       |                            |
| exenatid                                                 | A10BJ01/ A10BX04 | -                                  | +     | +                          |
| liraglutid                                               | A10BX07          | -                                  | -     | +                          |
| lixisenatid                                              | A10BX10          | -                                  | -     | +                          |
| dulaglutid                                               | A10BX14          | -                                  | -     | +                          |
| szemaglutid                                              | A10BJ06          | -                                  | -     | +                          |
| <b>DPP-4 gátlók</b>                                      |                  |                                    |       |                            |
| szitagliptin                                             | A10BH01          | Sitagliptini phosphas monohydricus | +     | +                          |
| vildagliptin                                             | A10BH02          | -                                  | -     | +                          |
| szaxagliptin                                             | A10BH03          | -                                  | -     | +                          |
| alogliptin                                               | A10BH04          | -                                  | -     | +                          |
| linagliptin                                              | A10BH05          | -                                  | -     | +                          |
| <b><math>\alpha</math>-glükózidáz gátlók</b>             |                  |                                    |       |                            |
| akarbóz                                                  | A10BF01          | Acarbosum                          | +     | +                          |
| <b>SGLT-2 gátlók</b>                                     |                  |                                    |       |                            |
| ertugliflozin                                            | A10BK04          | -                                  | -     | +                          |
| szotagliflozin                                           | A10BK06          | -                                  | -     | +                          |
| dapagliflozin                                            | A10BX09          | -                                  | -     | +                          |
| kanagliflozin                                            | A10BX11          | -                                  | -     | +                          |
| empagliflozin                                            | A10BX12          | -                                  | -     | +                          |

### PPAR $\gamma$ -agonista – pioglitazon

Az inzulinérzékenyítők másik csoportja jóval újabb keletű, mégis hatásmechanizmusuk olyannyira jól ismert, hogy innen kapták hatástani besorolásukat is: peroxiszóma-proliferátor aktivált  $\gamma$  receptor (PPAR $\gamma$ ) agonisták. Ennek a csoportnak kémiai elnevezése is létezik – tiazolidindionok – hiszen minden valaha forgalomba került képviselőjük ilyen alapszerkezettel rendelkezik, de összefoglalóan glitazonoknak is nevezik őket, utalva nevük közös utótagjára. Kifejlesztésük az antihyperlipidémiás klorfibráttal kapcsolatos kutatásokra vezethető vissza, ami a lipidszint csökkentése mellett antidiabetikus hatással is rendelkezik, és szintén

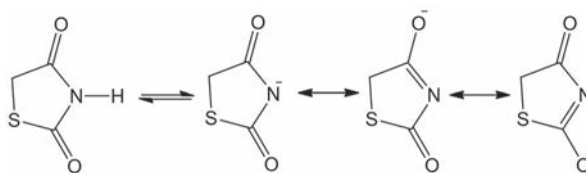
PPAR-on fejt ki hatását, csak főként annak  $\alpha$ -típusán. Elsőként 1997-ben a troglitazont engedélyezték, majd rá két évre a roziglitazont és pioglitazont. Néhány év elteltével a troglitazont ritka, de súlyos hepatotoxikus mellékhatása miatt – amit fő metabolitja okozott – kivonták a forgalomból, majd később a roziglitazont is kardiovaszkuláris kockázatokra hivatkozva. Bár ez utóbbit az USA-ban később újra engedélyezték, és az Amerikai Gyógyszerkönyvben a mai napig hivatalos gyógyszer, az Európai Unió országaiban nem tért vissza a használata, így ebből a csoportból ténylegesen csak egy gyógyszermolekula maradt hazánkban. Koreában még egy negyedik fajta tiazolidindiont, a lobeglitazont is engedélyeztek 2013-ban [10].



**3. ábra** A tiazolidindionok farmakofor modellje a pioglitazon szerkezetén ábrázolva és a receptorzsebben található legfontosabb aminosavakkal körülveve

A glitazonok közös szerkezeti eleme a tiazolidin-2,4-dion gyűrű (savas-poláris fej), melyhez benzil-oxi rész kapcsolódik (hidrofób törzs). Ehhez a továbbiakban egy rövid – általában 2 szénatomos – láncon keresztül (összekötő lánc) aromás/heteroaromás gyűrű csatlakozik (hidrofób farok), ami a pioglitazon esetében egy etil-szubsztituált piridin gyűrű (**3. ábra**) [10]. Bár a pioglitazon királis molekula, racémként van forgalomban, ugyanis nincs értelme az egyébként nagyobb receptoraffinitású S-izomer használatának, mivel az a szervezetben racemizálódik [11].

A tiazolidindion gyűrű savas karakterű ( $pK_a \sim 6,8$ ), fiziológiás pH-n részben ionizált. A negatív töltés nem lokalizálódik a nitrogénen, hanem eloszlik három heteroatom között (**4. ábra**). A savi karakternek fontos szerepe van a molekula hatékonyságában, ugyanis ez utánazza a PPAR $\gamma$  természetes agonistái, a többszörösen telítetlen zsírsavak receptorkötődésben fontos szerepet játszó karboxilátcsoportját. Szerkezet-hatás összefüggések (SAR) vizsgálata során megállapították, hogy a nitrogén metilcsoporttal történő szubsztitúciója a hatás megszűnésével jár (hiszen így megszűnik a savas funkció), ugyanakkor a tiazolidindion gyűrű helyettesítése más savi karakterű csoportokkal (pl. tetrazol, izoxazolidin-3,5-dion, pirazol-3-on,  $\alpha$ -szubsztituált karbonsavak stb.) nem eredményez hatásvesztést. A vizsgált származékok közül az  $\alpha$ -szubsztituált karbonsavak kiemelkedően potens vércukorszint csökkentőnek bizonyultak, de nem találtak összefüggést a savi erősség és a hatékonyság között [12]. A PPAR $\gamma$  ligandkötő zsebe Y alakú, amiből a glitazonok a felső, U-alakú részbe tudnak beilleszkedni (a **3. ábrán** felrajzolt pioglitazon szerkezet ebben az alakban látható) [13]. A poláris fej hidrogén-híd és gyenge elektrosztatikus kölcsönhatásokat alakít ki a receptorzseb poláris (hisztidin, tirozin, glutamin és szerin) aminosavaival. A piridin gyűrű pozicionálásában fontos szerepet tölt be az öss-



**4. ábra** A tiazolidindion gyűrű savi disszociációja

szekötő lánc oxigén atomja és egy cisztein aminosav között létrejövő kölcsönhatás, így a hidrofób farok egy lipofil befogadó részbe tud beilleszkedni [14].

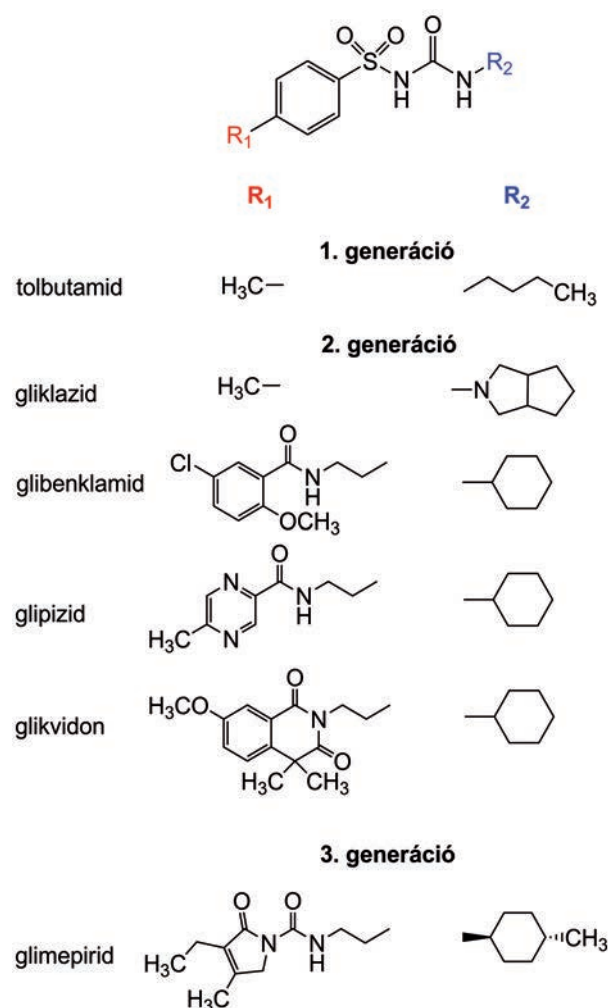
A pioglitazon intenzíven metabolizálódik a szervezetben, aminek fő útvonala az alifás metilén-csoportokon történő oxidáció, majd a keletkező hidroxil csoport(ok) konjugációja szulfáttal, glükuroniddal esetleg taurinnal [15]. Legnagyobb mennyiségben előforduló metabolitja a piridin gyűrű etil szubsztituensének metilén-csoportján hidroxilezett származék, amely a pioglitazonhoz képest csökkent antidiabetikus hatással rendelkezik [16]. A metabolitok főként a vizelettel és epével ürülnek.

A pioglitazon amfoter molekula, mert piridin gyűrűje révén bázikus karakterű is. A gyógyszerkönyvben hidroklorid sóként hivatalos, ami a molekula erősen lipofil elemeinek köszönhetően (két aromás gyűrű, kénatom, etilcsoport) nem oldódik vízben, csak alkoholban, de abban is mérsékelten. Azonosítására IR spektroszkópiát és a kloridion kimutatását írja elő a gyógyszerkönyv. A rokon szennyezők vizsgálatát és a tartalmi meghatározást ugyanazzal a fordított fázisú HPLC módszerrel végezteti. Öt ismert szennyezője közül kettőt kell specifikusan vizsgálni.

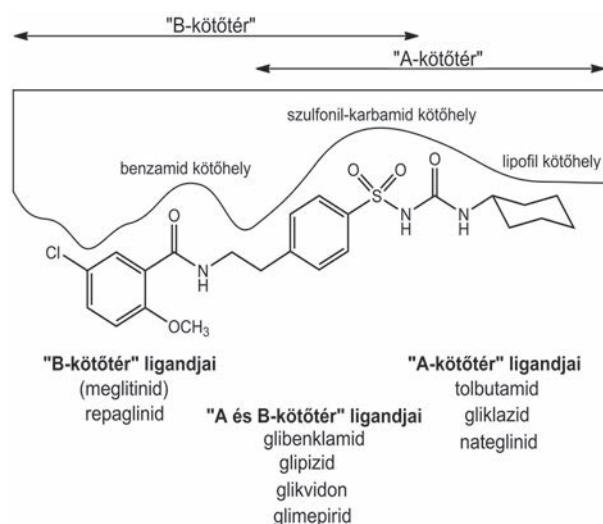
## INZULINSZEKRÉCIÓT FOKOZÓ SZEREK

### Szulfonil-karbamidok (szulfonilureák) és glinidek

A szulfonil-karbamidok a biguanidok mellett a legrégebbi nem-inzulin antidiabetikumok. Felfedezésük az 1940-es évekre tehető, amikor megfigyelték, hogy a kemoterápiás szulfonamidok vércukorszint-csökkentő hatással is rendelkeznek, majd szerkezetmódosítások útján eljutottak ehhez, a 2. típusú cukorbetegség kezelésében mai napig fontos szerepet betöltő kémiai csoporthoz. A legelső, 1956-ban terápiába kerülő képviselői a karbutamid és tolbutamid voltak. Ez utóbbi mai napig hivatalos a gyógyszerkönyvben, és bár hazánkban nem, de más országokban még használatban van. Az azóta eltelt évtizedekben a folyamatos fejlesztéseknek köszönhetően ma már 3 generációját különböztetjük meg a szulfonil-karbamidoknak.



**5. ábra** A hazánkban forgalomban lévő és a Ph.Hg. VIII.-ban hivatalos szulfonil-karbamidok kémiai szerkezete



**6. ábra** A SUR1 receptor sematikus felépítése és a glibenklamid kötődése a receptorhoz valamint az inzulinszekréciót fokozó szerek felosztása receptorkötődés szempontjából

A glinidek (vagy meglitinidek) egy 2. generációs szulfonil-karbamid, a glibenklamid szerkezetének változtatásával létrejött újabb gyógyszer-csoport, amelyben a savas karakterű szulfonil-karbamid csoportot másik savas jellegű csoportra, karboxilra cserélték. Az így előállított első molekula, a meglitinid megtartotta antidiabetikus hatását, és bár terápiás célra soha nem alkalmazták, továbbfejlesztésével ma is használatos gyógyszermolekulák jöttek létre. A glinidek első forgalomba került képviselőjét, a repaglinidet 1997-ben törzskönyvezték [3].

A gyógyszerkönyvben hivatalos és nálunk forgalomba lévő szulfonil-karbamidok szerkezete az **5. ábrán** látható. Első generációjukra jellemző, hogy a fenilgyűrű para-helyzetében egy kis, lipofil szubsztituens található (R<sub>1</sub>), míg a szulfonil-karbamid kén-től távolabbi nitrogénjéhez lipofil, alkil/cikloalkil helyettesítő kapcsolódik (R<sub>2</sub>). A 2. és 3. generációnál az R<sub>2</sub> helyettesítőben nincs alapvető változás, viszont a fenilgyűrű p-helyzetébe nagy térkitöltésű szubsztituens került (kivéve gliklazid), melynek elemei a két szénatomos összekötő alkil-lánc, poláris savamid funkciós csoport és lipofil aromás/heteroaromás gyűrű [15]. Ez a szerkezeti változtatás hatékonyabb vércukorszint-csökkentő molekulákat eredményezett, ami a nagyobb receptoraffinitással magyarázható.

A szulfonil-karbamidok a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek plazmamembránjában található ATP-érzékeny kálium-csatornák szulfonilurea receptorához (SUR1) kötődnek, amely egy „kettéosztott” kötőzsebet tartalmaz. Az „A-kötőtér” foglalja magába a szulfonil-karbamid kötőhelyet és egy lipofil kötőhelyet, míg a „B-kötőtér” a szulfonil-karbamid- és benzamid kötőhelyeket. A két kötőtér között átfedés van, az átfedő részhez minden ezen a receptoron ható gyógyszermolekulának kapcsolódni kell [17]. A szulfonil-karbamidok 1. generációja az „A-kötőtér”-be illeszkedik, míg a 2. és 3. generáció a gliklazid kivételével mindkét teret elfoglalja (**6. ábra**), ami erősebb kötődést, így nagyobb hatáserősséget illetve hosszabb hatást eredményez. A szulfonil-karbamidok szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata során megállapították, hogy a savas karakterű szulfonil-karbamid csoportnak – amely szöveti pH-n nagyrészt negatív töltéssel rendelkezik – fontos szerepe van a receptorkötődésben. A SUR1 receptor-szelektivitásban (SUR2A receptorok találhatók az érrendszerben, SUR2B receptorok a szívizomsejtekben) ugyanakkor a lipofil R<sub>2</sub> csoportnak van kiemelkedő jelentősége, ami egy meghatározott távolságban kell, hogy

**II. táblázat** Szulfonil-karbamidok és glinidek fizikai-kémiai paraméterei [19].

| Név          | $pK_a$ |     | $\log P$ |
|--------------|--------|-----|----------|
| gliklazid    | 2,9    | 5,8 | 2,6      |
| glibenklamid |        | 6,0 | 4,7      |
| glipizid     |        | 5,9 | 2,5      |
| glimepirid   |        | 6,2 | 3,5      |
| repaglinid   | 4,0    | 6,2 | 5,9      |
| nateglinid   | 3,1    |     | 2,4      |

legyen az anionos csoporttól. Az  $R_1$  szubsztituens a receptoraffinitást befolyásolja. Itt azonban úgy tűnik, nem a savamidcsoportnak, hanem a hozzá kapcsolódó lipofil, általában aromás szubsztituensnek van nagyobb szerepe, ugyanis, ha a glibenklamid 2'-klór-5'-metoxi-fenil gyűrűjét metilre cserélik, a receptoraffinitás jelentősen lecsökken [18].

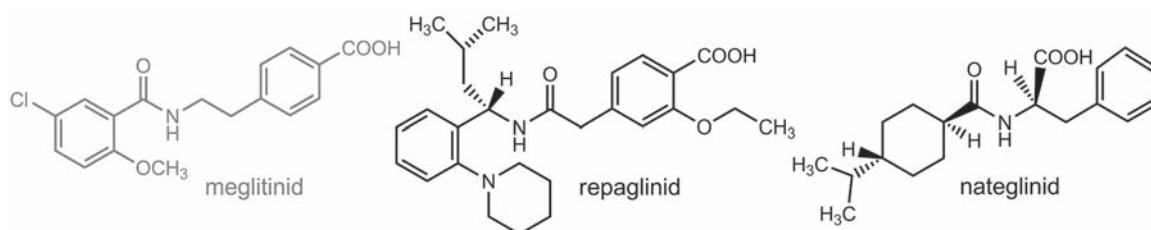
A szulfonil-karbamidok a nevükben szereplő funkciócsoportjuk révén gyenge savak, a gliklazid  $R_2$  helyettesítőjének köszönhetően amfoter vegyület. A szulfonil-karbamid csoport  $pK_a$  értéke 6 körüli (II. táblázat), ami azt jelenti, hogy ezek a gyógyszer-molekulák fiziológias pH-n több mint 90%-ban ionizált formában léteznek [19]. Főként a 2-3. generációs gyógyszerek erősen lipofil jellegűek, a vékonybélből szinte teljes egészében felszívódnak. Lipofil jellegüknél fogva a szervezetben intenzíven metabolizálódnak, melynek során néha aktív, de főként kevésbé aktív vagy inaktív metabolitok képződnek. Az átalakulás első lépésben hidroxilezést jelent a lipofil részeken, pl. glibenklamid esetében a ciklohexil gyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében vagy glimepirid esetében a ciklohexil gyűrű metil szubsztituensén, majd ezután további oxidáció is lejátszódhat. Az így vízzoldékonyabbá váló metabolitok a vizelettel és epével ürülnek.

A glinidek szerkezete a 2. generációs szulfonamidokéból az  $R_1$  szubsztituens-részt tartalmazza, ami fenilgyűrűhöz kapcsolódik (7. ábra). A molekulákban minden esetben megtalálható egy karboxilcsoport vagy a fenilgyűrű  $R_1$ -hez képesti *para* helyzetében, vagy a fenilgyűrűt és savamidcsoportot összekötő két szénatomos láncon. A karboxilcsoport a szulfonil-

karbamidnál erősebben savas ( $pK_a \sim 3-4$  ld. II. táblázat), ezáltal a szervezetben ezek is anionként fordulnak elő. Mivel ugyanúgy a SUR1 receptoron hatnak, mint a szulfonil-karbamidok, ionizációjuk a kötődéshez elengedhetetlen. A negatív töltésű karboxilát-csoport receptorkötődés tekintetében a disszociált szulfonil-karbamid csoport bioizosztér helyettesítésének tekinthető. A szulfonil-karbamidokhoz szerkezetileg jobban hasonlító glinidek (ahol a karboxilcsoport a fenilgyűrű *p*-helyzetében van, pl. repaglinid) a SUR1 receptoron a „B-kötőtér”-be illeszkednek, így nemcsak a hasnyálmirigyre specifikusak, más szövetekben is kapcsolódni tudnak egyéb SUR receptorokhoz. Ugyanakkor a fenilalanin-analóg nateglinid, ami a karboxilcsoportot az összekötő két szénatomos láncon tartalmazza, az „A-kötőtér”-be kapcsolódik, így SUR1 szelektív. A receptor mindkét térrészének elfoglalására tehát egyik glinid sem képes (6. ábra). Ennek következménye a gyors receptorasszociáció- és disszociáció, ami gyorsabb hatásbeállást és rövidebb hatástartamot eredményez [11].

Fizikai-kémiai sajátásaik tekintetében a glinidek hasonló tulajdonságokkal bírnak, mint a szulfonil-karbamidok azzal a különbséggel, hogy alacsonyabb  $pK_a$  értéküknek köszönhetően a vér és belek pH-ján dominánsan ionizált állapotban fordulnak elő (II. táblázat). A nateglinid emellett még alacsonyabb  $\log P$  értékkel is rendelkezik, ami valószínűtlenné teszi, hogy gyorsan, passzív diffúzióval szívódjon fel a bélrendszerből. Egy tanulmány igazolta, hogy a nateglinid gyors felszívódása egy transzporter által nateglinid/ $H^+$  kotranszporttal történik [20]. Metabolizmus tekintetében a glinidek is főként hidroxilálódnak, de glükuronid konjugátumok képzése is jelentős.

A szulfonil-karbamidok és glinidek forgalomban lévő gyógyszer-molekulái közül egy kivételével mind hivatalos a gyógyszerkönyvben (I. táblázat). Közös jellemzőjük, hogy lipofil karakterüknel fogva vízben oldhatatlanok. Első azonosításuk minden esetben IR spektroszkópiával történik, ami egyes szulfonil-karbamidok esetében (gliklazid, glimepirid) az egyetlen azonosítási mód. A glinideknél – amelyek királis

**7. ábra** A meglitinid és a glinidek szerkezete



molekulák – ehhez még egy fajlagos forgatóképeség-mérés is társul. Második azonosításként szulfonilkarbamidok esetében szerepel olvadáspontmérés, UV-spektroszkópia és VRK is. A tartalmi meghatározások változatos módon történnek. A glimepirid és nateglinid esetében a rokon vegyületek vizsgálata során használt HPLC mérésből kell a molekulákat kvantifikálni, a glipizid és a repaglinid pedig – amelyek a savi funkció mellett bázikus csoportot is tartalmaznak – jégecetben oldva perklórsavval, potenciometriás végpontjelzés mellett egyértékű bázisként mérhetők. A többi anyag esetében a meghatározás a savi funkciót kihasználva történik, vagy alkoholos közegben nátrium-hidroxiddal titrálva (glibenklamid, tolbutamid), vagy az alkoholban oldhatatlan glipizid esetében dimetilformamidban oldva és lítium-metiláttal titrálva. A rokon vegyületek vizsgálatára általában fordított fázisú HPLC-t alkalmaz a gyógyszerkönyv, melynek során az ismert 5-10 szennyező közül csak néhányat kell specifikusan mérni. A glinidek esetében, mivel királisak, az enantiomer mennyiségi elemzése külön rendszerben történik királis HPLC oszlopon, és 0,2% a megengedett szennyezés mértéke.

*Az inkretin rendszere ható, és az inzulintól független hatású szerek gyógyszerészeti szemléletű kémiai tárgyalását a közlemény második részében mutatom be.*

### Irodalom

1. Tábi T. A nem-inzulin antidiabetikumok legfontosabb farmakológiai tulajdonságai. *Gyógyszerészet*. 2021;65:67-73.
- 2. Rédei D, Szendrei K, Új gyógyszerek a természetből. 1. Két antidiabetikum eredete: metformin és akarboz. *Gyógyszerészet*, 2005;49:770-774. – 3. White JR. A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes Spectr*. 2014;27:82-86. – 4. Kathuria D, Bankar AA, Bharatam PV. "What's in a structure?" The story of biguanides. *J Mol Struct*. 2018;1152:61-78. – 5. Orgován G, Noszály B. Electrodeless, accurate pH determination in highly basic media using a new set of <sup>1</sup>H NMR pH indicators. *J Pharm Biomed Anal*. 2011;54:958-964. – 6. Avdeef A. Absorption and drug development. Solubility, permeability and charge state. 2. kiadás, John Wiley and Sons Inc, Hoboken, New Jersey, 2012. – 7. Graham GG, Punt J, et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:81-98. – 8. Glossmann HH, Lutz OMD. Pharmacology of metformin – An

- update. *Eur J Pharmacol*. 2019;865:172782. – 9. Zmysłowsky A, Książek I, Szerk A. N-Nitrosodimethylamine contamination in the metformin finished products. *Molecules*. 2020;25:5304.
10. Nanjan MJ, Mohammed M, et al. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg Chem*. 2018;77:548-567. – 11. Steinhilber D, Schubert-Zsilavec M, Roth HJ. *Medizinische chemie*. 2. kiadás, Deutsche Apotheker Verlag: Stuttgart, 2010. – 12. Dumbare M, Kawale L, et al. Thiazolidine-2,4-diones: an update review of antidiabetic agents. *Int Res J Pharm*. 2017;8:12-29. – 13. Lee MA, Tan, L, et al. Structures of PPAR $\gamma$  complexed with lobeglitazone and pioglitazone reveal key determinants for the recognition of antidiabetic drugs. *Sci Rep*. 2017; 7:16837. – 14. Devchand PR, Liu T, et al. The pioglitazone trek via human PPAR gamma: from discovery to a medicine at the FDA and beyond. *Front Pharmacol*. 2018;9:1093. – 15. Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW. *Foye's principle of medicinal chemistry*. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. – 16. Mosure SA, Shang J, et al. Structural basis of altered potency and efficacy displayed by a major in vivo metabolite of the antidiabetic PPAR $\gamma$  drug pioglitazone. *J Med Chem*. 2019;62:2008-2023. – 17. Winkler M, Stephan D, et al. Testing the bipartite model of the sulfonylurea receptor binding site: binding of A-, B-, and A + B-site ligands. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322:701-8. – 18. Meyer M, Chudziak F, et al. Structural requirements of sulphonylureas and analogues for interaction with sulphonylurea receptor subtypes. *Br J Pharmacol*. 1999;128:27-34. – 19. Remko M. Theoretical study of molecular structure, pKa, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some hypoglycemic agents. *J Mol Struct Theochem*. 2009;897:73-82. – 20. Itagaki S, Otsuka Y, et al. Intestinal uptake of nateglinide by an intestinal fluorescein transporter. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1668:190-194.

#### MAZÁKNÉ KRASZNI M: *Pharmaceutical chemistry of non-insulin antidiabetic drugs – part I*

From the discovery of the first non-insulin antidiabetic guanide derivatives about a century ago a wide variety of drugs were developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus. In the two parts of this paper chemical features of eight pharmacological/chemical groups of non-insulin antidiabetics are discussed focusing on the drugs which are authorized in Hungary. The structural criteria for target binding, the physico-chemical properties influencing the pharmacokinetic behaviour and the major metabolic routes are presented. For the drugs official in Ph.Eur 10.2 the pharmacopoeial analytics are also summarized.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Högyes Endre u. 9.  
kraszni.marta@pharma.semmelweis-univ.hu

# A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság 2021. évi szabadon választható továbbképzései

## Kedves Kollégák!

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Elnöksége nevében szeretnénk köszönetünket kifejezni a járványhelyzetben helytállásukért és áldozatos, sokszor igen nehéz körülmények között végzett munkájukért. Mint Önök számára is ismert, nem volt könnyű az elmúlt időszakban a továbbképzések szervezése, sok továbbképzés elmaradt. Személyes jelenléttel nem lehetett megtartani a továbbképzéseket, de sokszor a jelentkezők száma is alacsony volt. Nagyon sajnáljuk, hogy a megújult székházunkba szervezett továbbképzések is elmaradtak, reméljük, hogy a következő félévben Önök is megnevezhetik, hogyan újult meg a Gyulai Pál utcai titkárság. Ezúton is szeretnénk megköszönni az Önök anyagi támogatását a felújításhoz!

Ebben a félévben megszerveztük az online továbbképzések lehetőségét, így a járványügyi helyzettől függően lehetősége lesz Önöknek választani a személyes jelenléttel járó és az online továbbképzés között. A honlapunkon megteremtettük az előadásanyagok elérhetőségének a feltételét, így azok a gyógyszerészek, akik részt vettek a továbbképzéseken, a későbbiekben visszanevezhetik az előadások díját. A tesztkérdéseket nem kell azonnal kitölteni, egy héten belül kell majd visszaküldeni. Az előadások zoom rendszeren keresztüli rögzítésére is lesz lehetősége a Társaságnak, így ezek később visszanevezhetők lesznek.

Továbbképzéseinkről friss információt a honlapunkon és Társaságunk folyóiratában, a Gyógyszerészetben találunk.

Reméljük, hogy találkozhatunk ebben a félévben továbbképzéseinken!

Üdvözléssel:  
**Prof. Bácskay Ildikó**  
MGYT Továbbképzési titkár

## 2021. I. félévi továbbképzések

| Időpont                           | Helyszíne | Továbbképzés címe                                                                   | Előadó               | Előadascím                                                            |
|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 2021. március 20.                 | Budapest  | Étrendkiegészítők                                                                   | Feigl Edit           | Gyógyszerhamisítás, tápszerek, jogszabályi változások, interakciók... |
| Moderátor: Prof. Bácskay Ildikó   |           |                                                                                     | Prof. Martos Éva     | Étrendkiegészítők felhasználása a gyakorlatban                        |
|                                   |           |                                                                                     | Dr. Horacsek Márta   | Élelmiszerek és Gyógynövények                                         |
|                                   |           |                                                                                     | Dr. Váradi Judit     | Étrendkiegészítők fejlesztése és gyártása                             |
| 2021. április 10.                 | Debrecen  | Modernkori betegségek előfordulása és ellátása a gyógyszerértékesítési gyakorlatban | Dr. Gesztelyi Rudolf | Az asthma bronhiale, COPD korszerű farmakoterápiája                   |
|                                   |           |                                                                                     | Dr. Juhász Béla      | Gyógyszeres interakciók az expedálás tükrében                         |
| Moderátor: Dr. Gombos Margit Anna |           |                                                                                     | Prof. Szilasi Mária  | Ambuláns tüdőgyógyászati rehabilitáció                                |
|                                   |           |                                                                                     | Dr. Borcsiczki Dóra  | Gyermekekbetegségek felnőtt korban                                    |

| Időpont                           | Helyszíne   | Továbbképzés címe                                                                       | Előadó                        | Előadáscím                                                                                             |
|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2021. április 17.                 | Szombathely | Gyógyszertechológiai újdonságok                                                         | Dr. Hajdú Mária               | A Szabványos Vénygyűjtemények, különös tekintettel a FoNo VIII. gyógyszertechológiai vonatkozásaira    |
| Moderátor: Prof. Bácskay Ildikó   |             |                                                                                         | Dr. Ambrus Rita               | Aktualitások az inhalációs készítményfejlesztés területén. Innovatív pulmonális és nazális szerelékek. |
|                                   |             |                                                                                         | Dr. Mayer Klára               | Kockázatelemzés a magisztrális készítés vonatkozásaiban                                                |
|                                   |             |                                                                                         | Prof. Bácskay Ildikó          | 3D nyomtatás jelentősége a gyógyszerészetben teszt                                                     |
| 2021. április 24.                 | Miskolc     | A legfrissebb tudományos és gyakorlati ismeretek alkalmazása a gyógyszerészeti gondozás | Dr. Váradi Judit              | Fogyókúra és a vegán hatása mikrobiomra                                                                |
| Moderátor: Dr. Gombos Margit Anna |             |                                                                                         | Dr. Fenyvesi Ferenc           | Ételintolerancia és allergiai problémák                                                                |
|                                   |             |                                                                                         | Kurdics Mihály (ny.alezredes) | Drogok nélkül tisztán                                                                                  |
|                                   |             |                                                                                         | Dr. Horváth László            | Katasztrófa gyógyszerészet. Mit tanultunk a COVID-19 járványból?                                       |
| 2021. május 8.                    | Kecskemét   | Mit jelent a patikában: „ép testben ép lélek”?                                          | Prof. Halmos Gábor            | Két különböző nemre jellemző rákos megbetegedések és korszerű terápiájuk                               |
| Moderátor: Dr. Gombos Margit Anna |             |                                                                                         | Dr. Juhász Éva                | Gyermekekori-háztartásban előforduló mérgeзések és ellátásuk gyakorlatban                              |
|                                   |             |                                                                                         | Dr. Zonda Tamás               | Pánik vagy szívinfarktus?                                                                              |
|                                   |             |                                                                                         | Dr. Zonda Igor                | A körzeti orvos és a gyermekekori, ill. felnőtt allergia kialakulásának változatos formái              |
| 2021. május 29.                   | Békéscsaba  | Gyógyszeres terápiás választási lehetőségek – mindennapi gyakorlat                      | Dr. Varga Márta               | Aktualitások a gasztroenterológia területén                                                            |
| Moderátor: Dr. Takács Gézné       |             |                                                                                         | Dr. Hajdú Mária               | A Szabványos Vénygyűjtemények, különös tekintettel a FoNo VIII. gyógyszertechológiai vonatkozásaira    |
|                                   |             |                                                                                         | Prof. Bácskay Ildikó          | 3D nyomtatás jelentősége a gyógyszerészetben                                                           |
|                                   |             |                                                                                         | Prof. Csóka Ildikó            | Beteg együttműködés befolyásoló tényezők, az együttműködés elősegítésének lehetőségei. Kommunikáció    |
| 2021. június 12.                  | Budapest    | A gyógyszerészeti tudományok legújabb eredményei                                        | Prof. Szőkö Éva               | Gyógyszer-alkalmazáskor előforduló túlérzékenység, allergiás reakciók                                  |
| Moderátor: Dr. Takács Gézné       |             |                                                                                         | Dr. Tábi Tamás                | Bőrgomba a patikai gyakorlatban                                                                        |
|                                   |             |                                                                                         | Prof. Révész Piroska          | Intranasális hatóanyagleadó rendszerek                                                                 |
|                                   |             |                                                                                         | Dr. Takács Gézné              | Kórházi gyógyszerelés aktualitásai                                                                     |
|                                   |             |                                                                                         | Dr. Horváth László            | Klinikai gyógyszerészet oktatása a graduális és posztgraduális képzésben                               |
|                                   |             |                                                                                         | Dr. Tompa Ildikó              | Közforgalmú gyógyszerészet aktuális problémái                                                          |
|                                   |             |                                                                                         | Prof. Bácskay Ildikó          | Innovatív gyógyszertechológia                                                                          |

# A 2021. évi Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre meghirdetett témák és konzulensek listája



Kedves Fiatal Gyógyszerészek! A 2021. 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 – egyéni témaötletekkel is meg lehet keresni a konzulenseket! Illetve a táblázatban szereplőkön kívül is lehet konzulenset választani.

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

MGYT IB

| Konzulens neve, munkahelye/címe és elérhetőségei                                                                                                                                                                                         | Meghirdetett témák 2021-re                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kovácsné Dr. Balogh Judit</b><br>SE-GyTK,<br>Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet<br>1092 Budapest, Hőgyes Endre utca 7.<br><br>e-mail:<br>kovacsne_balogh.judit@pharma.semmelweis-univ.hu<br>tel.: +36-20-663-2457 | Thromboembóliás betegek gyógyszerészi gondozása                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Gyógyszerhamisítás, mit tehet a gyógyszerész?                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Táplálásterápia gyógyszerészi gyakorlata tumoros betegek körében                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Magisztrális gyógyszerkészítmények alkalmazása tumoros betegek életminőségének javításában               |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Gyógyszerbiztonság, betegbiztonság aktuális kérdései                                                     |
| <b>Prof. Bácskay Ildikó és Dr. Gyermán Anna</b><br>DE-GyTK,<br>Gyógyszertechnológiai Tanszék<br>4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98.<br><br>e-mail: bacskay.ildiko@pharm.unideb.hu                                                         | Táplálkozási zavarban szenvedő fiatalok terápiás lehetőségei                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Öngyógyítás irányításának lehetősége a közforgalmú gyógyszertárban                                       |
| <b>Dr. Fittler András</b><br>PTE-GyTK,<br>Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár<br>7624 Pécs, Honvéd u. 3.<br><br>e-mail: fittler.andras@pte.hu<br>tel.: +36-20-556-6509                                             | A gyógyszerészi kompetenciák és tevékenységi körök fejlődése, hazai és nemzetközi helyzetének vizsgálata |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Minőségmenedzsment a gyógyszerellátásban és alkalmazása a gyógyszerészi gyakorlatban                     |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Telemedicina gyógyszerészeti vonatkozásai                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Illegális és legális online gyógyszerforgalmazó honlapok hálózati mintázatának vizsgálata                |
| <b>Dr. Horváth Györgyi</b><br>PTE-GyTK,<br>Farmakognózi Intézet<br>7624 Pécs, Rókus u. 2.<br><br>e-mail: horvath.gyorgyi@gytk.pte.hu                                                                                                     | Internetes gyógyszerforgalmazás helyzete és veszélyei, online gyógyszertárak szakmai értékelése          |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Illóolaj-tartalmú készítmények a gyógyszertári gyakorlatban és hatékonyságuk EBM értékelése              |
| <b>Dr. Matuz Mária</b><br>SzTE-GyTK,<br>Klinikai Gyógyszerészeti Intézet<br>6725 Szeged, Szikra utca 8.<br><br>email: mmatuz@gmail.com<br>tel.: +36-62-544-921                                                                           | Húgyúti panaszokkal a gyógyszertárat felkereső betegek gyógyszerészi gondozása.                          |

| Konzulens neve, munkahelye/címe és elérhetőségei                                                                                                                                                                      | Meghirdetett témák 2021-re                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prof. Soós Gyöngyvér</b><br>SzTE-GyTK,<br>Klinikai Gyógyszerészeti Intézet<br>6725 Szeged, Szikra utca 8.<br><br>e-mail: soos@pharm.u-szeged.hu                                                                    | Gyógyszertári gyógyszerkészítő eszközök minőségi és finansiális értékelése: kenőcskészítés hagyományosan vs. automatizált keverővel                |
|                                                                                                                                                                                                                       | E-recepthez: Mi marad a felhőben?<br>Primér non-adherencia dg szerint elemezve                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                       | Non-starter: tudatos nem kiváltó. MIÉRT?<br><i>Kvalitatív vizsgálat (beteginterjúk)</i>                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                       | A gyógyszertári szolgálat lehetőségei az idősebb betegek terápiás együttműködésének javítására; potenciálisan nem megfelelő készítmények „szűrése” |
|                                                                                                                                                                                                                       | Közgyógyszer ellátottak gyógyszer alkalmazása                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                       | Öninjekciós tartályok sorsa<br>– mennyi hulladékot „termelünk” ?                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                       | Kórházba behozott gyógyszer; előnyök és kockázatok                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                       | Gyógyszerészi intervenciók lehetőségei / jelentősége automatizált gyógyszerosztás bevezetésével                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                       | GFR >50 előfordulás osztályunkon (kórházunkban / klinikánkon/ stb.) és ennek következményei                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                       | „Off label” alkalmazások Covid „idején”                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                       | Nem onkológiai betegek biológiai terápiás lehetőségei / új típusú mellékhatások                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                       | „Hódítanak-e” a biosimilar készítmények a hazánkban?                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                       | Klinikai gyógyszervizsgálatok: a gyógyszerész, mint „látó” (unblinded) közreműködő                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                       | A gyógyszerregegyeztetés (medication reconciliation) gyakorlata; működtetésének feltételei                                                         |
| <b>Dr. Takács Gábor</b><br>Országos Korányi Pulmonológiai Intézet,<br>Intézeti Gyógyszertár<br>1121 Budapest, Pihenő út 1.<br><br>email: pharmasailor@gmail.com                                                       | Antibiotikum stewardship hazai implementálásának lehetőségei.                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                       | Divatos étrendkiegészítők, aktuális csodaszerek hatékonyságának bizonyítékokon alapuló értékelése.                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                       | Az új innovatív onkológiai terápiák valós eredményességének értékelése                                                                             |
| <b>Dr. Tábi Tamás</b><br>SE-GyTK,<br>Gyógyszerhatástani Intézet<br>1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.<br><br>e-mail: tabi.tamas@pharma.semmelweis-univ.hu<br>tamas.tabi.mgyt@gmail.com                                   | A D-vitamin reneszánsza<br>– Új „indikációk” a bizonyítékok és veszélyek tükrében                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                       | Terhes vitaminok: bizonyított hatások, spekulációk, kockázatok                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                       | Fluorokinolon antibiotikumok alkalmazása – Újratervezés?                                                                                           |
| <b>Dr. Vida Róbert</b><br>PTE-GyTK,<br>Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár<br>7624 Pécs, Honvéd u. 3. és Rókus u. 2.<br><br>e-mail: vida.robert@pte.hu<br>tel.: +36-20-324-6229                 | Gyógyszerhiányok szakmai és gazdasági értékelése                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                       | Gyógyszeralkalmazás áttekintése és kölcsönhatások szűrése a gyógyszertári gyakorlatban                                                             |
| <b>Prof. Zelkó Romána</b><br>SE GyTK,<br>Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet<br>1092 Budapest, Hőgyes Endre utca 7.<br><br>e-mail: zelko.romana@pharma.semmelweis-univ.hu<br>tel.: +36-20-825-9621 | Személyre szabott magisztrális gyógyszerkészítés lehetőségei a gyógyszertárban                                                                     |

**PRAXIS – ÚJ ROVAT EXPEDIÁLÓ GYÓGYSZERÉSZEKNEK**

A Gyógyszerészet legfontosabb küldetése a továbbképzés, a gyógyszerészettudomány fejlődésének bemutatása. A lapban megjelenő közlemények a szakma egyedülállóan széles spektrumát fedik le, és általában hiánypótló tudományos alapos-sággal, mélyreható igényességgel dolgozzák fel és mutatják be témájukat. A továbbképző közlemények között hagyományosan első helyen szerepelnek a gyakorló gyógyszerészek számára releváns témák. Régi igény azonban, hogy az átfogóbb, mélyebb közlemények mellett, amelyek elolvasása akár 20-30 nyugodt percet is igénybe vehet, megjelenjenek a Gyógyszerészetben rövidebb, gyakorlatias írások is.

Most induló Praxis rovatunk célja, hogy havi rendszerességgel szolgálhassunk egy-egy jól meghatározott terápiás-gondozási témára fókuszáló, a legfrissebb szakirodalmi konszenzust tükröző, legfeljebb 2-3 oldalas rövidközleményekkel. Ezek az írások akár 5-10 perc alatt elolvashatóak, ugyanakkor hatékony segítséget nyújthatnak expediáló kollégáinknak napi munkájuk során.

A rovat szerzői szakmai tudásukkal, szakírói készségükkel és gyakorlatias hozzáállásukkal kitűnő fiatal gyógyszerészek, a sorozat szakmai lektora pedig Télessy István szerkesztőtársunk, a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerészettudományi Karának címzetes egyetemi docense, aki mind a gyógyszerészi tudomány, mind a patikai gyakorlat területén otthonosan mozog. A rovatikon kis naptárja a rovat aktualitására, a havonta változó témákra és a gyógyszerési tudás naprakésztségének fontosságára utal.

Őszintén reméljük, hogy hasznosnak találják és örömmel olvassák majd ezeket a közleményeket, és újságunk további tartalmait is!

Budai Marianna

## Vitamin- és nyomelem-szupplementáció

### A „tavaszi immunerősítés” jegyében

Néhány vitamin és nyomelem igazoltan szerepet kaphat az immunrendszer funkcióinak serkentésében. Az immunműködés molekuláris szinten tapasztalható változásai, illetve a légúti infekciók előfordulási gyakoriságával kapcsolatos epidemiológiai vizsgálatok alapján a C- és a D-vitamin, illetve a cink és a szelén ilyen irányú jelentősége említésre méltó. Közleményünkben röviden bemutatjuk, hogy ezeknél a vitaminoknál és nyomelemeknél milyen bevitel/adagolás mellett valósulhat meg a kedvező immunrendszeri hatás. A szezonális vonatkozásában lényeges, hogy a D-vitamin szérumszintje márciusban a legalacsonyabb. A többi tárgyalt mikrotápanyagnál (pl. C-vitamin) a szezonális kevésbé egyértelmű. A pillanatnyi helyzetre tekintettel kijelenthető, hogy bizonyos „immunerősítő” mikrotápanyagok az új típusú koronavírus okozta fertőzések prevenciójához és terápiájához is hozzájárulhatnak.

Az esszenciális mikrotápanyagok közül több is nélkülözhetetlen az immunrendszer normál működéséhez. Ezek a vitaminok és nyomelemek, amennyiben a velük való ellátottság optimális, számos fertőzés megelőzéséhez és leküzdéséhez járulhatnak hozzá [1-6].

#### IMMUNVÉDELEM SEJT- ÉS MOLEKULÁRIS SZINTEN

A legtöbb ismeretanyag és evidencia a C-vitamin, a D-vitamin és a cink immunrendszeri hatásaival kapcsolatos. A három említett mikrotápanyag, illetve a köztük fennálló komplementer és szinergista jellegű kölcsönhatások mind a veleszületett, mind a szerzett

immunrendszeri védelmet serkentik. Sejt- és molekuláris szinten mindez az epiteliális barrierek funkciójának az erősítése (pl. légúti nyálkahártya fiziológias működésének elősegítése), a celluláris védelem (pl. természetes ölüsejtek aktivitásának fokozása), illetve az antitestek révén megvalósuló immunvédelem támogatása formájában ölt testet [1]. A nyomelemek közül a cinken kívül kiemelendő a szelén, ami az emberi szervezetben 25 szelenoprotein építőköveként tölt be – elsősorban – antioxidáns funkciót. Az oxidatív stressz következményes redukálása számos vírus esetén (pl. influenza H1N1, HIV-1, Poliovírus, Hepatitis B és C) a virulencia csökkenését és a vírusmutációk létrejöttének csökkenő esélyét eredményezi [2].

## IMMUNRENDSZERI TÁMOGATÁS A KÜLÖNFÉLE FERTŐZÉSEK MEGELŐZÉSE ÉS KEZELÉSE CÉLJÁBÓL

A C-vitamin nátha megelőzésében betöltött szerepe számos vizsgálat tárgyát képezte. Egy közelmúltban elvégzett vizsgálat (n=9676) arra mutat rá, hogy a C-vitamin profilaktikus alkalmazása (250–2000 mg/nap) populációs szinten nem csökkenti a nátha előfordulási gyakoriságát. Ugyanakkor, a megelőzési céllal szedett C-vitamin a felnőtteknél 8%-kal, a gyermekeknél 14%-kal rövidíti le a nátha időtartamát. Továbbá, a megbetegedés előtt is szedett C-vitamin a megbetegedés súlyosságát is képes mérsékelni [1]. C-vitaminból hazánkban a napi beviteli referencia érték (NRV) 80 mg, és más országokban is ehhez hasonlóak az értékek. Az USA-ban például a 19 év fölötti nőkre vonatkozóan 75 mg, a férfiakra vonatkozóan pedig 90 mg az ajánlott napi tápanyagbevétel (RDA). Mint a citált vizsgálatban megadott dózisokból is látható, a C-vitamin prevenció célú adagolása ennél magasabb dózisokban történt. A szakemberek körében egyre inkább elfogadott az a nézet, miszerint a C-vitamin kedvező élettani hatásainak az érvényesüléséhez legalább napi 200 mg C-vitamin bevitele ajánlható, esetleg természetes (gyümölcs, zöldség) formában. Ez lehet az a mennyiség, ami már nem csak a skorbuttól véd, hanem *maximalizálhatja*<sup>1</sup> a C-vitamin nyújtotta széleskörű – immunrendszeri védelmet is kínáló – egészségvédő szerepet [3].

A D-vitamin vonatkozásában több olyan vizsgálat ismert, ami a D-vitamin-szupplementáció légúti fertőzések (köztük az influenza) megelőzésében mutatott kedvező hatását bizonyítja. Egy több mint 5500 fő bevonásával végzett elemzés alapján 0,64-es esélyhányadossal írható le (OR=0,64, 95% CI, 0,49–0,84) a több hónapon (2–36 hónap) át tartó, átlagosan napi 1600 NE dózisu D-vitamin-adagolás protektív hatása. Egy későbbi, 25 klinikai vizsgálat összegzéséből született metaanalízis pedig arra mutat rá, hogy 12%-kal csökken a légúti infekciók kockázata azoknál, akik 2–12 hónapon keresztül napi 300–4000 NE D-vitamin-szupplementációban részesülnek. A mindennapi gyakorlat szempontjából lényeges, hogy a napi gyakorisággal szedett D-vitamin protektív hatása magasabbnak bizonyul, mint az alkalmanként adagolt nagyobb dózisoké. Továbbá, a D-vitamin-szupplementáció előnyös hatása annál in-



kább érvényesül, minél alacsonyabb a vitaminpótlás megkezdése előtt a kiindulási szérumszint [1].

Annak ellenére, hogy Magyarországon a felnőttek számára ajánlott napi D-vitamin NRV 200 nemzetközi egység (NE), a mindennapi gyakorlatban érdemes a hazai konszenzusos megállapodás javaslataira támaszkodni, miszerint: egészséges felnőtteknél szeptembertől ápriliséig javasolt a D-vitamin szedés napi 1500–2000 NE dózisban, míg a D-vitamin hiány szempontjából rizikócsoporthoz tartozóknak egész évben, folyamatosan javasolt a preventív célú D-vitamin bevétel, napi 1500–2000 NE dózisban [4].

A cinkpótlás kapcsán is tapasztalták a különféle légúti fertőzések rizikójának, illetve a már kialakult megbetegedések hosszának a csökkenését; például a gyermekkori tüdőgyulladások vonatkozásában [5]. A nátha és a cink kapcsolatát illetően az adatok ellentmondásosak, és úgy tűnik, hogy a cink nátha prevenciójában és kezelésében mutatott hatásában a nyomelem dózisa (akár több, mint 75 mg/nap) kívül az alkalmazott só típusa (kedvező eredmények születtek pl. a cink-acetáttal) is döntő [1].

A szervezet szelén-szintjét több vírusos fertőzés emelkedett rizikójával, illetve súlyosabb lefolyásával hozták kapcsolatba. Többek között negatív korrelációt mutattak ki a HIV-fertőzött betegek szelénstátusza és a mortalitása között. Kedvező eredmények születtek a vakcinációt követő immunválasz kapcsán is a szelénrel. Úgy tűnik, hogy a megfelelő szelénellátottság, csakúgy, mint az optimális D-vitamin szint, előnyösen hatnak a vakcinációt követő immunológiai folyamatokra, az immunvédelem kialakulására [1,2]. Hazánkban szelénre vonatkozóan az NRV 55 mikrogramm. A legfrissebb kutatási eredményeket figyelembe véve, és tekintve azt, hogy Magyarország talaja szelénben hiányos – és mindez az itt termesztett gabonafélék, valamint az azokkal etetett haszonállatok fogyasztása révén a lakosság szelénszintjét is determinálja –, a napi 50–100 mikrogrammos szelénszupplementáció biztonságosan ajánlható [6].

<sup>1</sup> Az aszkorbinsav orális felszívódása a *sodium-dependent vitamin C transporter* (SVCT) révén *rate-limited* jellegű, valamint a vese kiválasztó és visszaszívó kapacitása a szervezet aktuális C-vitamin ellátottságához igazodik.

## IMMUNRENDSZERT ERŐSÍTŐ MIKROTÁPANYAGOK ÉS A COVID-19

Az utóbbi időszakban számos vizsgálat tárgyát képezte és képezi az immunrendszer működéséhez szükséges mikrotápanyagok COVID-19 megelőzésében és kezelésében betöltött szerepe. Több felmérésből az derül ki, hogy a lakosság D-vitaminnal való ellátottsága statisztikailag igazolható kapcsolatban áll a COVID-19 fertőzések előfordulási gyakoriságával és a kórkép okozta elhalálozással. Azaz, pl. a D-vitaminban szegény populációkat jobban sújtja a COVID-19 [7].

Kínában a szelén kapcsán született érdekes felismerés, ugyanis Kínán belül egyaránt találhatók erősen szelénhiányos és szelénben dús talajú régiók, ahol a világon a legalacsonyabb, illetve a legmagasabb a lakosság szelénszintje. A koronavírus-pandémia kapcsán kimutatták, hogy a szelénhiányos területeken a gyógyulási ráták elmaradtak a magas szelénellátottságú területeken tapasztalt arányoktól [2,7].

Jelenleg is több klinikai vizsgálat folyik a gigadózisban adagolt C-vitamin, a nagy dózisú szelén vagy cink, valamint a D-vitamin COVID-19-terápiában mutatott hatását illetően [2,7].

## TAVASZI VITAMIN- ÉS NYOMELEMPÓTLÁS

A vitaminokkal és nyomelemekkel való ellátottságot illetően elsősorban a D-vitaminnal lehet szezonálisról beszélni. A magyar földrajzi viszonyokat és a nap-sütést tekintve irányadó lehet a Szlovéniában végzett *Nutrihealth study*, ami a lakosság D-vitamin szintjét illetően elgondolkodtató eredménnyel szolgált [8]. Ez alapján a szervezetben a legmagasabb D-vitamin szint július-augusztusban mérhető, ami szeptembertől csökkenni kezd, és a folyamatos csökkenést követően a mélypontot március táján éri el. Közben, a téli időszakban a lakosság több mint 80%-a elégtelen D-vitamin szintűvé válik. Ebből következik, hogy a téli időszakban 15-ször gyakoribb a D-vitamin hiány diagnózisa, mint nyáron [8].

## ÖSSZEFOGLALÓ

A C- és D-vitamin, a cink és a szelén immunfunkciók biztosításában betöltött szerepe igazolt. A rendelkezésre álló eredmények fényében ezeknek a mikrotápanyagoknak a megfelelő bevitele, illetve szinten tartása számos légúti infekció és egyéb fertőzés megelőzéséhez és kezeléséhez járul hozzá. Az optimális ellátottság biztosítása érdekében – a táplálkozás és a szezonális figyelembevételével – a szupplementációjukra hangsúlyt kell fektetni.

### Irodalom

1. Maggini S, Maldonado P, et al. Vitamins C, D and Zinc: Synergistic roles in immune function and infections. *Vitam Miner.* 2017;6:1000167. – 2. Zhang J, Saad R, et al. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol.* 2020;37:101715. – 3. Frei B, Birlouez-Aragon I, et al. Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52:815-29. – 4. Takács I, Benlő I et al. Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében – Állásfoglalás. *Orv Hetilap.* 2012;153:5-26. – 5. Sakulchit T, Goldman RD. Zinc supplementation for pediatric pneumonia. *Can Fam Physician.* 2017;63:763-5. – 6. Imre G. A szelén szerepe élettani folyamatainkban. *Gyógyszerész Továbbképzés.* 2018;12:Suppl. A. – 7. Shakoor H, Feehan J, et al. Immune-boosting role of vitamins C, D, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas.* 2020;143:1-9. – 8. Hribar M, Hristov H, et al. Nutrihealth study: Seasonal variation in vitamin D status among the Slovenian adult and elderly population. *Nutrients.* 2020;12:1838.

BUDAI M: *Vitamin and trace element supplementation – in terms of seasonal „immune-boosting”*

Télessy István

# Nyomelemek? Vitaminok?

## Gyógyszerek? Étrend-kiegészítők? Gyümölcsök?

A mikrotápanyagok pótlásának igénye hazánkban is hangsúlyosabbá vált. Ki a természetes, élelmiszerekkel való bejuttatást preferálja, ki az étrend-kiegészítőket részesíti előnyben, s vannak, akik csak akkor pótolják ezeket, ha orvosi vizsgálat mutatja ki hiányukat, de ekkor döntően gyógyszerkészítményeket választanak. A választáshoz adunk többletinformációt a rövid cikkben.

### BEVEZETÉS

Az ásványi sókat, vitaminokat és nyomelemeket tartalmazó étrend-kiegészítők forgalma jelentősen emelkedett az utóbbi egy-két évtizedben. Ez részben a divatnak köszönhető, de ésszerű alapja is van, hiszen már az OTÁP felmérések [1,2] is bemutatták, hogy hazánkban a lakosság jelentős része szenved ásványi só- (Mg, Fe, Ca stb.), vitamin- (A, D stb.) és nyomelem- (Zn, Se stb.) hiányban. Persze a dietetikusok és más egészségügyi szakemberek, valamint a lakosság egy része is a természetes ion- és vitaminforrásokat, elsősorban a vegyes étrend révén történő bevitelt részesíti előnyben. Óriási kérdés azonban, hogy ez a szemlélet mennyire támasztható alá tényadatokkal, tehát vajon bejut-e annyi tápanyag a szervezetünkbe a vegyes étrend követése során, mint amennyire szükségünk van? És ugyanez a kérdés sokakban felmerül az étrend-kiegészítők kapcsán is...

Napjainkban a kutatási eredmények milliószámra szaporodnak, célzott kutatás nélkül lehetetlen naprakészen követni és átlátni a fejlődést. Így sok-sok olyan tudás születik meg, mely csak egy-egy szűkebb szakmai körben válik ismertté. Ez adta az alapot a transzlá-

ciós medicina megszületéséhez, melynek keretében az alapkutatásokból vagy egy tudományág szemszögéből nézve „marginális szakterületekről” származó felfedezéseket igyekeznek az itt tevékenykedő szakemberek a gyakorló/gyógyító egészségügy hasznára fordítani, vagy az állatkísérletes eredményeket human viszonylatban is értelmezni, kipróbálni, azaz a klinikai kutatás és adott esetben termékfejlesztés területére „behozni” [3].

### MI MENNYI?

A lakosság – és gyakran az egészségügyi szakemberek is – nagy mértékben a táplálékkiegészítőkkel igyekeznek valós vagy vélt tápanyaghiányukat pótolni. Mások, betartva más szakemberek ajánlásait, az élelmiszerek vegyes fogyasztásával teszik ugyanezt. A két attitűd egymáshoz viszonyított hasznosságát nehéz első megközelítésből megítélni. Pedig, az élelmiszer-kutatás jelentős adatokkal rendelkezik arra nézve, hogy feldolgozatlan és feldolgozott élelmiszereink milyen tápanyagból mennyit tartalmaznak. Ezeket azonban a szorosan vett egészségügyi szakemberek nem nagyon ismerik. A lakosság még kevésbé. Ennek jegyében nézzük meg, mire és mennyire is jók az említett étrend-kiegészítők, szembe helyezve a természetes ion- és vitaminforrásokkal. A széles választék szűkítése érdekében most koncentrálnunk a *Budai Marianna* „Vitamin- és nyomelem-szupplementáció” című közleményében említett cink és szelén nyomelemekre, valamint a C- és D-vitaminokra.

### Természetes tápanyagforrások

Az I. táblázatban felsoroljuk, mik azok az élelmiszerek, melyek az említett mikrotápanyagokat kiemelkedő mennyiségben tartalmazzák.



**I. táblázat** Élelmiszerek tápanyag-összetétele (célzottan 4 tápanyagra, nagyrészt [4] alapján)

| Élelmiszer                  | C-vitamin | D vitamin | Cink    | Szelén   |
|-----------------------------|-----------|-----------|---------|----------|
|                             | mg/100g   | NE/100g   | mg/100g | mcg/100g |
| Búzaliszt                   | 0         | <1        | 0,35    | 1-15     |
| Rizs (hántolt)              | 0         | <1        | 0,38    | 15       |
| Bab (száraz)                | 2,5       | <1        | 2,8     | 10-20    |
| Kenyér (félbarna)           | 0         | <1        | 0,3     | 20-55    |
| Brokkoli (nyers)            | 90-115    | <1        | 0,4     | 1-20     |
| Gomba, csiperke             | 1,7       | 400-2300  | 0,2-0,6 | 13-20    |
| Paprika étkezési            | 65-120    | <1        | 0,2     | <2       |
| Paradicsom                  | 25        | <1        | 0,19    | <2       |
| Sárgarépa                   | 3         | <1        | 0,32    | <2       |
| Uborka (fűrtös)             | 8         | <1        | 0,22    | <2       |
| Zöldborsó                   | 20        | <1        | 1,3     | <2       |
| Alma (Idared)               | 5         | <1        | 0,04    | <2       |
| Citrom                      | 45        | 32        | 0,01    | <2       |
| Eper (földi)                | 40-65     | <1        | 0,06    | <2       |
| Kiwi                        | 70-80     | <1        | 0,11    | <2       |
| Körte                       | 5         | <1        | 0,07    | <2       |
| Narancs                     | 50-70     | <1        | 0,14    | <2       |
| Őszibarack                  | 30        | <1        | 0,09    | <2       |
| Dió                         | 1-6       | 0         | 4,2     | 5,5      |
| Földimogyoró                | 0         | 0         | 3,5     | 5-17     |
| Gesztenye                   | 43        | 0         | ?       | 1,8      |
| Mogyoró                     | 6         | 0         | 2,8     | 4,5      |
| Csirkehús                   | 0         | 5-16      | 1,3     | 20-100   |
| Marhahús, hátszín           | 0         | 15-50     | 3,6     | 6-42     |
| Marhamáj                    | 30        | 40-80     | 3,3     | 40-60    |
| Sertéshús, comb             | 0         | 100-120   | 2,6     | 20-70    |
| Sertésmáj                   | 25        | ?         | 4,1     | 40-60    |
| Kenőmáj (sertés)            | 0         | ?         | 2,6     | ?        |
| Ponty                       | 0         | 800-1000  | 1,4     | 1-10     |
| Harcza (leső)               | 0         | 10-20     | ?       | ?        |
| Lazac                       | 0-4       | 200-1200  | ?       | 25       |
| Hering, tonhal              | 0-1       | 200       | ?       | 120-140  |
| Tehéntej, 2,8% zsírtartalmú | 1         | 30-60     | ?       | 1-6      |
| Joghurt, kefir              | 1         | 1         | 419     | 5-10     |
| Tejföl, kezeletlen          | 1         | 1         | 450     | 4-10     |
| Sajt (Emmentáli)            | 0         | 44        | 3200    | 14       |
| Sajt (Bakony camembert)     | 0         | 15        | 4000    | 10       |
| Tojás (tyúk, egész)         | 0         | 40-120    | 0,9     | 15       |

(Az adatok nyers és friss, feldolgozatlan élelmiszerekre értendők, ?=nincs adat vagy nagyon ellentmondásos, ill. értelmezhetetlen)

Ebből a listából az is látszik, hogy „szuperzöltség”, „szupergyümölcs” vagy egyéb „szuperforrás”, mely ezt is, azt is, meg még a többi is nagy mennyiségben tartalmazza, nem létezik, ezért, ha valaki sokféle tápanyagot kíván szervezetébe bevinni, sokféle élelmiszert kell fogyasztania. Persze, azt is célszerű figyelembe venni, hogy a gyümölcsök és zöltségek optimális összetételét (beltartalmi értékét), szervezetünk

szempontjából vett „hasznosságát” a modern kereskedelem – néha jelenős mértékben – ronthatja azáltal, hogy a nagyobb haszon érdekében nem a csúcs-fajtákat választja, a veszteségek csökkentése érdekében éretlenül szedeti le a termést, vegyszerekkel kezeli, hogy eltarthatóságát növelje és küllemét szépítse. Így aztán a beltartalom sokszor és akár jelentős mértékben is csökkenhet, s az interneten „dr. Google” táblá-

zataiban látható friss gyümölcs-értékektől jelentős mértékben eltérhet. A könnyebb érthetőség és a hitelesség érdekében nézzünk pár példát:

- a) A fekete áfonya közismerten dús bioaktív tápanyagokban, a fogyasztók elsősorban magas antioxidáns-tartalma miatt vásárolják. Az antioxidáns hatásért itt főként a C-vitamin-tartalom felelős. Egy 2019-es spanyol vizsgálat kereskedelemben kapható 55 áfonyafajta kipréselt levének aszkorbinsav-tartalmát vizsgálva 173,5 és 1611,5 mg/liter közötti értékeket mért [5]. Ez jelentős különbség! De hasonlóan nagy különbséget lehet más, friss élelmiszerekben is kimutatni: egy étkezési gombákat összehasonlító vizsgálatból kiderült, hogy a cink-tartalmuk – fajtától függően – 38 és 680 mg/kg értékek között mozgott [6]. *Helyes* és munkatársai különböző paradicsomok likopintartalmát 63 és 155 mg/kg közöttinek mérték [7].
- b) Hazánk a szelénben szegény talajjal rendelkező országok közé tartozik, ezért a búza és más kenyérgabonák  $\text{Se}^{2+}$ -tartalmát mesterségesen kell emelni. Ezt általában szelénvegyületekkel történő dúsítással oldják meg. Érdekes, hogy szelén nélküli (csak N- és P-tartalmú) műtrágyázással is jelentősen (15–20%) emelhető a gabona és az ebből készült liszt szeléntartalma, feltehetőleg a szelén a jobb beépülése miatt. De ezen túl, az azonos talajban termő tavaszi búza szeléntartalma két-háromszorosa az őszi búzáénak [8]. Tehát a növények beltartalmát a külső-belső körülmények egyaránt jelentősen befolyásolják.
- c) Átmenetet képez az első pontban említettek és szezonon belüli szüret idejének jelentősége között egy 2010-es vizsgálat, melyben a meggy bioaktív anyagainak (antocianin, AC; polifenolok, PF) változásait követték a préselésben. Az eredmények azt mutatják, hogy a fajták között AC tekintetében 38,5 és 176 mg/liter, PF esetében 148 és 276 mg/liter szélsőértékek jelentkeztek, egy fajtán belül pedig a korai-középidéjű-kései szüretelésből származó gyümölcs AC tartalma 2,3-szeres, PF esetében 1,7-szeres különbséget mutatott [9]!
- d) A környezeti tényezők jelentőségére mutat rá *Ráth* és munkatársai 2020-as közleménye, melyben az ország két eltérő részében termesztett, azonos fajtájú paradicsom C-vitamin tartalma több, mint 3-szorosa lett abban az évben, amikor több volt a csapadék, mint a következőben, amikor lényegesen kevesebb, azonos hőmérsékleti feltételek mellett. Mindemellett a likopintartalom 243,7 és

232,5 mg/kg volt, ami lényegtelen eltérésnek számít [10].

- e) Ugyancsak a likopintartalom változását vizsgálták egy hónapon belül, három egymást követő szedés során üvegházban termelt és szabadföldi termelésű, azonos fajtájú paradicsom esetében. Az eredmények azt mutatták, hogy az üvegház paradicsom átlagos likopintartalma magasabb volt, mint a szabadföldi (83 vs. 59,2 mg/kg) [11]! Mi, vásárlók és fogyasztók nem ezt várnánk... Ezzel szemben a vad és tenyésztett lazac húsnak D-vitamin tartalma mind a tenyésztő közeg, mind a tenyésztés (etetés) módjától függ: a vad fajtánál (Északi tenger: 376 NE/100g vagy Balti tenger: 740 NE/100g) alacsonyabb a tenyésztett lazac D-vitamin tartalma (116 vs. 380 NE/100g) [12].
  - f) A tárolás részben a tápanyagok lebomlásának veszélyét is magában hordozza, ezt a gyümölcsök/zöldségek enzimeinek gátlásával igyekeznek a termelők elkerülni. Ugyanakkor a leszedés után sok gyümölcsnek még utóérésre van szüksége, e kettő összehangolása pedig nagy szakértelmet igényel. Például, az alma eltarthatósága erősen fajtafüggő. Egy 7 almafajtára kiterjedő 2008-as vizsgálat arra mutatott rá, hogy a szeptemberben leszedett alma novemberi vizsgálati eredményeihez képest decemberben az antioxidáns aktivitásának 80–95%-át még megtartotta, de áprilisra már csak a decemberi érték 39–64% maradt meg [13]. Mindez a bontóenzim-aktivitások alakulásával is korrelált.
- A fenti – szándékosan szélsőséges – példák bepillantást engedtek abba a komoly munkába, mely az agrárkutatás terén folyik, s melynek eredményeit a fogyasztók hasznára igyekeznek fordítani a termelők-forgalmazók. Mindezek ellenére meg kell állapítanunk, hogy még sok tennivaló van hátra annak érdekében, hogy csak egészséges és kiszámítható beltartalmú zöldség és gyümölcs kerüljön az asztalunkra.

### Étrend-kiegészítők

Ha ezeket összevetjük az étrend-kiegészítők piacával, azt láthatjuk, hogy az étrend-kiegészítők sem sokkal jobban megbízhatók, mint a gyümölcsök és zöldségek. Még akkor sem, ha kizárólag azokról az étrend-kiegészítőkről beszélünk, melyeket megbízhatónak tekintünk (MÉKISZ-tanúsítvánnyal rendelkezők), ugyanis ezekben a készítményekben a jogszabályok betartásával is mínusz 50% és plusz 35% között kell lennie pl. a vitamin-típusú „hatóanyag” tartalomnak

a deklarált értékhez viszonyítva [14]. (De az ásványi anyagokra is hasonló tolerancia-határok érvényesek.) Magyarul: ha például a 200 mg-os étrend-kiegészítő C-vitamint beveszi az ember, csak azt tudhatja biztosan, hogy 100 és 270 mg közötti mennyiségű aszkorbinsav jutott be a szervezetébe. Ez egy gyógyszerésznek azt jelenti, hogy dózisszámításnak itt semmi értelme. Persze, valójában nincs is rá szüksége, mert ez *étrend(et) kiegészítő* termék, élelmiszer, tehát eleve nem várhatunk tőle nagyobb pontosságot, mint az élelmiszerektől...

## ZÁRSZÓ

Összefoglalva az elmondottakat: ahol lehet és ahol a terápia cél elérése azt indokolja, maradjunk meg a tözskönyvezett gyógyszerkészítményeknél. Ha pedig ez nem indokolt, ne hibáztassuk az étrend-kiegészítő gyártókat azért, mert készítményeik nem érik el a gyógyszerek minőségi szintjét, ugyanis ez nem elévált ebben a termék kategóriában. A gyümölcs- és zöldségvásárláskor sem várjuk el, hogy az éppen felkínált narancs C-vitamin tartalma ki legyen írva, és az valóban annyit is tartalmazzon...

## Irodalom

1. Nagy B, Nagy-Lőrincz Zs, et al. Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP2014. Orv Hetil. 2017; 158:803-10. – 2. Schreiberne Molnár E, Nagy-Lőrincz Zs, et al. Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP2014. Orv Hetil. 2017;158:1302-13. – 3. Antal J, Timár A. Transzlációs medicina. Orv Hetil. 2011; 152:1894-902. – 4. Rodler I. Új Tápanyagtáblázat. Budapest:Medicina; 2006. – 5. Madrera RR, Valles BS, et al. Physicochemical characterisation of blueberry (*Vaccinium spp.*) juices from 55 cultivars grown in northern

Spain. Acta Alim. 2019;48:260-8. – 6. Vetter J. Biological values of cultivated mushrooms – a review. Acta Alim. 2019;48:229-40. – 7. Helyes L, Lugasi A, et al. Effect of variety and grafting on lycopene content of tomato (*Lycopersicon lycopersicum* L. Karsten) fruit. Acta Alim. 2009;38:27-34. – 8. Bóna L, Adányi N, et al. Variation in crop nutrient accumulation: selenium content of wheat and triticale grains. Acta Alim. 2009;38:9-15. – 9. Stéger-Máté M, Ficsek G, et al. Optimising harvest time of sour cherry cultivars on the basis of quality parameters. Acta Alim. 2010;29:59-68. – 10. Ráth Sz, Égei M, et al. Effect of different ecological conditions on content of phytonutrients in industrial tomatoes. Acta Alim. 2020;49:225-34. – 11. Brandt S, Lugasi A, et al. Effects of the growing methods and conditions on the lycopene content of tomato fruits. Acta Alim. 2003;3:269-78. – 12. Jakobsen J, Smith C, et al. Vitamin D in wild and farmed atlantic salmon (*Salmo salar*) – what do we know? Nutrients. 2019;11:982-96. – 13. Kosáry J, Hitka G, et al. Studies of biochemical parameters characteristic of oxidative damage in different apple cultivars (*Malus domestica* Borkh.) during storage. Acta Alim. 2008;37:463-70. – 14. European Commission, Health and consumers directorate-general. Guidance document [...] with regard to the setting of tolerances for nutrient values declared on label. 2012. dec. [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling\\_nutrition-vitamins\\_minerals-guidance\\_tolerances\\_1212\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-vitamins_minerals-guidance_tolerances_1212_en.pdf)

### TÉLESSY I: *Trace elements? Vitamins? – Medicines? Dietary supplements? Fruits?*

Demand for daily supplementation of micronutrients persistently increases. Some prefer the natural sources, others choose dietary supplements and there are, who take extra micronutrient exclusively if medical doctor ordered it. In the article some considerations are presented in order to assist the best choice.

PTE Gyógyszerészeti Intézet, 7624 Pécs, Honvéd u. 3.

## MGYT TÁVOKTATÁS

### Kreditpontos távoktatási program

Minden hónapban a Gyógyszerészet hasábjain a tudomány és a gyakorlat aktualitásaival • on-line kitölthető formában • előfizetéshez kötött • előfizetési kedvezmény\*



\*az első előfizetés után minden további előfizetés 25% kedvezménnyel vehető igénybe



Szabó Attila

## Emlékezés Gergely Judith professzorra (1927–2020)

A polgári zsidó családba született *Gergely Judithot* 17 éves korában deportálták. Hazatérve, 1945-ben érettségi vizsgát tett és felvételt nyert a Szegedi Tudományegyetemre, ahol 1950-ben gyógyszerész diplomát szerzett. 1947-ben a vészkorszak áldozataira megemlékező pályázatra beküldte versét, melyet a legszebbnek ítélték, és amely ma is olvasható a szegedi „Új” zsinagóga Mártírok Emlécsarnokában. 1954-ben ment férjhez és Debrecenbe kerülve az egyetem Gyógyszertani Intézetében kapott állást, ahol professzor lett. Felsorolni sem lehet, mennyi díjat kapott és mennyi tisztséget vállalt el. Kitüntetései közül a legbüszkébb a *Than Károly díjra* volt. Szakmai munkája mellett nem felejtkezett meg hitbéli életéről sem.

**Kulcsszavak:** gyógyszerészet, zsidóság, holokauszt, II. Világháború, Debrecen, Szeged

*„A nagyság és fény útja ez:  
Gyógyírt lehelni száz sebére”  
Kiss József: Löw Lipót emlékezete*

A gyógyszerész szakma 2020. december 9-én újabb jeles személyiségét veszítette el. Életének 93. évében elhunyt a mindenki által tisztelt és szeretett professzor, dr. Gergely Judith – zsidó néven Sára<sup>2</sup> – aki az orvostudományok doktora, a Magyar Tudományos Akadémia doktora, egyetemi tanár, *professzor emerita*, és, tegyük hozzá, holokauszt túlélő volt. Temetésére a debreceni zsidó temetőben került sor. Judith néni ravatala előtt állva éppen egy másik magyar zsidó orvos sírkövén olvastam: *„magyarnak lenni nehéz, magyar zsidónak lenni még nehezebb”*. Bizony mennyire igaz ez erre a korosztályra, melyhez Judith néni is tartozott!

### „MAGYARNAK LENNI NEHÉZ”

Apuka – ahogy *Gergely Miklós* nevű édesapját emlegette – Kányaházán (Szatmár megye) született 1891-ben, ám az ősök több generáción keresztül Alsóporumbákon éltek. Így az édesapai ág erdélyi, fogarasi származású. (Az ősök *Bethlen Gábor* fejedelem idején kerültek Spanyolországból az Erdélyi Fejedelemségbe.) Ugyan a családon belül fennmaradt egy családnév – *Lipman*, vagy *Lypmon* – de arra nincs adat, hogy ezt ki és mikor magyarosította. Annyi bizonyos, hogy már Judith néni dédnagyapja is a Gergely családnévet használta. Miklós a Máramarosszi-



geten lévő Református Liceumban érettségizett 1910-ben, majd többre értékelve a budapesti egyetemet ott folytatta tanulmányait és szerzett 1914-ben gyógyszerész diplomát. Mivel az I. világháborút lezáró események során Erdély és Magyarország jelentős része román megszállás alá került és a magyarok irányította területre szárazföldi út nem vezetett, ezért a magyar érzelmű ifjú Szajol közelében keresztben átúsztatta a Tisza folyót, majd több napi gyaloglással Szegedre ment.

<sup>2</sup> A negyvennyolc prófétából csak hét prófétanőről szólnak a tanok, de közülük az első *Sára* (Szara) volt.

Gyógyszerészi pályafutását ebben a városban kezdte el, mely városhoz aztán haláláig hű maradt. Ott alapított 1921-ben családot is.

Anyuka – ahogy *Reitzer Alice* nevű édesanyját nevezték – Szegeden született 1902-ben. A Reitzerek a XIX. század második felében költöztek a Bácskából Szegedre és 1856-tól már a zsidó közösség megbecsült tagjai voltak. Sőt *Reitzer Zsigmond* neve a *Magyar Zsidó Lexikonban* is megtalálható, hiszen a két világháború közötti időben a hitközség világi előjárója volt. Reitzer Alice (Gergely Miklósné) előbb az izraelita Leányegylet alelnöke, majd a deportálásból visszatérve a Nőegylet vezetőségi tagja, 1959-től '79-ig pedig elnöke volt. Mivel a II. világháború előtt kereskedelmi és drogistaképzésben részesült, a háborút követően a szegedi Herbária üzletben kapott állást, ahol üzletvezetőként dolgozott.

### „MAGYAR ZSIDÓNAK LENNI MÉG NEHEZEBB”

Előbb a hazai zsidótörvények, majd az ország német katonai megszállását (1944. március 19.) követő borzalmak vártak a hazai zsidóságra. A gettók kialakításával eltűnt hazánkban számukra az emberi méltóság, a civilizált élet, és az emberi magánszféra. A szűkös élettér, az élelmiszerek hiánya, az ivóvíz-korlátozás okozta szomjúság és tisztálkodási nehézség, illetve a kevés és higiéniai hiányosságokkal bíró WC-k rövidesen betegségek sokaságának kialakulását eredményezték. Ezt a helyzetet fokozták tovább az érthetetlennek tűnő koreográfia szerint végbevitt transzportálások, amely alapján három transzportba szedve szállították el az embereket a végső koncentrációs táborokba.



Szabó Attila 1964-ben született Debrecenben. Első diplomáját Szegeden szerezte meg a KÉE Szegedi Élelmiszeripari Főiskolán. A Földművelésügyi Minisztériumba hívták munkatársnak, de inkább hazament Debrecenbe, ahol szülei a város első magángyógyszertárát létesítették. Emiatt vágott bele újabb egyetemi

tanulmányaiba, kapott 2008-ban gyógyszerész diplomát, és lett a család negyedik generációs gyógyszerésze. Időközben elhunyt édesapja gyógyszerértárolási helyét 2013-ban vette át. Még egyetemistaként kérték fel, hogy írja le a város régi gyógyszerértárolási vázlatos történetét. 2006-ban belépett a Magyar Gyógyszerésztörténeti Társaságba, amelynek 2012 óta titkára. 2015-től tagja az MTA Orvostörténeti Bizottságnak. Grabarits István és Kapronczai Károly irányításával, illetve Dobson Szabolcs segítségével több fórumon jelent meg publikációi.

A Gergely család sokadmagukkal pár hónapos strasshofi tartózkodás után, többszöri vagonoztatással az alsó-szászországi (ma csehországi) Therezienstadtba (ma Terezin) került. A tábor a szovjet csapatok 1945. május 11-én szabadították fel. Többadmagukkal, ám legyengülve, betegen érkeztek Szegedre, ahol előbb a vasútállomás közelében kialakított szálláson aludhattak meg. A következő napok eseménye volt felkeresni a régi otthonát, számba szedni a még megmaradt bútorokat és egyéb fellelhető holmikat. A háború 1945. május 8-án ugyan véget ért, de az emberek tömegét megsemmisítő haláltáborok működése még nem! Az áhított normális élet helyett itthon újabb atrocitások várták őket. A fasizmus borzalmait túlélők közül sokakat, később a kommunista diktatúra üldözte – már nem mint zsidókat, hanem mint osztályidegen „burzsujokat”.

Gergely Miklós és Reitzer Alice házasságából egy leánygyermek, Judith született 1927. február 27-én. Judith iskolai tanulmányait Szegeden végezte. Ugyan 17 éves korában deportálták, mégis hazatérve sikerült 1945-ben leérettségiznie, méghozzá jeles eredménnyel az Árpádházi Szent Erzsébet Gimnáziumban. Ezt követően felvételt nyert a Szegedi Tudományegyetemre, ahol gyógyszerésznek tanult. Egyetemista korában – 1947 – jelent meg egy pályázat, mely a vészkorszak áldozatainak kívánt emléket állítani. Erre küldte be versét, mely a bírálat során a legszebbnek ítélt mű lett. Ma is olvasható a szegedi „új” zsinagóga Mártírok Emlécsarnoka délnyugati sarkában lévő fekete márvány szarkofágon:

*„Ti vér voltatok Ábrahám fájából  
Ezért haltatok vértanúhalált  
Ezért égtetek iszonyú máglyákon  
És hamvatok a légben szerteszállt.*

*Te jelképes sír foglald magadba  
A sok gyermeket és apát anyát  
S mi eljövünk a lelkek csarnokába  
Elsírni szívünk sajgó bánatát.”*

Gyászverse nemcsak az értelmetlen tragédiáról szól, hanem részvétkoszorú, mely az elhunyt iskolatársainak, barátainak és rokonainak örökidőkre állít emléket.

### SZAKMAI PÁLYAFUTÁSA

Gergely Judith 1950-ben szerzett gyógyszerész diplomát. Ugyan 1958-ban gyógyszerészdoktorrá avatták, ám az akkori időszaknak megfelelően a „teljes jogú gyógyszerész” cím viselésére jogosító záradék csak



1959-ben került diplomája hátoldalára. 1965-ben védte meg kandidátusi értekezését, aminek címe: „Az oestrogen hatás hepato-endokrin regulatioja”. 1973-ban szakgyógyszerészi képesítést nyert gyógyszerantoxikológia tárgykörből. 1982-ben a Magyar Tudományos Akadémia orvostudományok doktora lett, diszsertációjának címe: „*Sexualis és anabolicus steroidok hatása egészséges és károsított máj működésére*”. 1990-ben nyert egyetemi tanár és társprofesszori kinevezést, majd 1999-ben *professor emerita* címet kapott. 2003-ban (76 évesen!) EU-C szintű oklevelet nyert „Laborál-tudomány és kísérlettervezés” témakörben.

Már szegedi egyetemistaként elkezdett dolgozni az Ábrahám Ambrus<sup>3</sup> akadémikus fémjelezte Általános Biológiai Intézetben, ahol a diplomája megszerzését követően tanársegédi állást kapott. 1954-ben férjhez ment Kulcsár András (Ungvár, 1922. február 15. – Debrecen, 2007. december 14.) debreceni orvoshoz. A fiatal házaspár Debrecenben telepedett le. Itt születtek a gyermekek is, Lajos, aki sebészként dolgozik Izraelben és Júlia, aki belgyógyász orvosként dolgozik az Amerikai Egyesült Államok egyik rehabilitációs központjában. Debrecenbe kerülve az egyetem Vályi-Nagy Tibor vezette Gyógyszertani Intézetében<sup>4</sup> kapott állást. Kevés ember mondhatja el rajta kívül, hogy ennyire hűséges munkaerő volt, hiszen 1954-től egészen haláláig (mint *professor emerita* is bejárt dolgozni) ez az egy munkahelye volt.

Gergely Judith tudományos érdeklődése a szteroid hormonok májra gyakorolt hatásaira, a máj regulációját befolyásoló gyógyszerhatások vizsgálatára, a toxikus májartalmak következtében kialakuló gyulladás tüneteire és a gyógyszer-metabolizmus zavarainak kutatására fókuszálódott. Munkáját többször férjével együtt is végezhetette, melyre a Gyógyszertani Intézet és a II. számú Belklinika tudományos együttműködése adott lehetőséget. Vályi-Nagy professzor kérésére, már a '60-as években bekapcsolódott az orvostanhallgatók oktatásába. Később az angol nyelvű képzés egyik oszlopos tagja lett. Mikor az egyetemen elkezdődött a gyógyszerészképzés, teljes mellszélességgel

állt az ügy mellé. Idős kora ellenére vállalta az előadásokat, melyekre évről évre keményen készült. Folyamatosan frissítette előadásai anyagát, hogy a hallgató-ság az újabb kutatási eredményekről is értesülhessen.

Több hazai és külföldi tudományos társaságnak volt tagja, például: A Geriatriai Bizottság tiszteletbeli elnöke lett 2017-ben. A Tudógyógyászati, Allergológiai, Immunológiai Tudományos Alapítvány kuratóriumi tagja volt. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tagja, és Gyógyszerkutatási Szakosztályának elnöke (1990-2000), majd alelnöke (2000-2005) volt. A *Worldwide Hungarian Medical Academy* alapító tagja volt 1991-ben. Felvételt nyert a *New York Academy of Sciences*, az *International Study Group of Steroid Research*-be.

Felsorolni is nehéz, mennyi kitüntetést kapott. Közleményeiért – melyek hazai és nemzetközi szakfolyóiratokban jelentek meg – többször jutalmazták nívódíjjal, illetve többször kapta meg a Magyar Gasztro-nómiai Társaság Nagydíját. Számos szakmai kitüntetés tulajdonosa (melyek közül a legbüszkébb a Than Károly díjra volt):

- 1972 – Than Károly díj,
- 1975 – Oktatómunkáért, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság kitüntetése,
- 1982 – Győry István emlékérem,
- 1984 – Kiváló Munkáért, a Miniszter Tanács által adományozott kitüntetés,
- 1984 – MTA Debreceni Akadémiai Bizottság pályadíja,
- 1996 – Millecentenáriumi Emlékérem, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság jutalma,
- 2000 – Kabay János Emlékérem, az MGYT a gyógyszerkutatásért adományozott kitüntetése,
- 2002 – A Magyar Gyógyszerész Kamara *Pro Homine Nobile Pharmacie* érme,
- 2005 – Debreceni Közösségért emlékérem, a város közösségért végzett munka elismerésért jár,
- 2008 – Magyar Zsidókért kitüntetés,
- 2013 – Debrecen város Hatvani Díja,
- 2014 – Stenszky Ernő Emlékérem, a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar kitüntetése,
- 2015 – Vasdiploma (SZTE GYTK),
- 2016 – Mezey Géza emlékérem, a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar az eredményes oktató és nevelő munka elismeréseként adományozta,
- 2017 – A Debreceni Egyetemért Emlékérem,
- 2017 – Dr. Szilágyi János emlékére alapított plakett,
- 2020 – Rubindiploma (SZTE GYTK – ezt már nem tudta személyesen átvenni).

<sup>3</sup> Ábrahám Ambrus 1940-től 1967-ig volt a szegedi egyetem Általános és Összehasonlító Állattan tanszék vezetője és az Általános Biológiai Intézet igazgatója.

<sup>4</sup> Az intézmény az évek alatt több néven működött. Az egyetemi telep felépülésekor, 1924-ben Közegészségtani és Gyógyszertani Intézet néven kezdte meg működését, 1948–2001-ig a Gyógyszertani Intézet nevet viselte, napjainkban Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetként működik. Hazánkban a Vályi-Nagy Tibor vezetése alatt álló Intézetben formálódott ki az antibiotikumokkal foglalkozó tudományos iskola.

## HITÉLETI TEVÉKENYSÉGE

Szakmai munkája mellett sem felejtkezett meg hitbéli életéről sem. A helyi hitközség rendezvényeinek rendező és aktív tagja volt. Csodálatos volt látni, ahogy 91 évesen is táncolt a hanuka<sup>5</sup> ünnepségén. A zsidósággal kapcsolatban tartott nemzetközi konferenciák és nyári egyetemek gyakori előadója, és ha kellett, moderátora volt. Az 1848-49-es magyar szabadságharc 150. évfordulója alkalmából (1998. március 15-én) a debreceni hitközség dísztermében ő mondta az ünnepi köszöntőt. 20 évig volt a hitközség főnöke. A város többi egyházfelekezeti megkezdett párbeszéd egyik fő zászólóvivőjének számított. Az egyházfelekezeteknek sikerült bizonyos témában úgy megegyezni, hogy azután azt országos szintre közösen terjesztették elő. Az egyik ilyen téma volt az idősek gondozása. A felterjesztett javaslat kidolgozásában alapul vették a Professzor asszony saját tapasztalatait és javaslatait.

## BÚCSÚZÁS

Gergely Judith élete példakép családja, hittestvérei, munkatársai, egyetemi oktatótársai, diákjai és nyugodtan mondhatjuk, hogy mindenki számára. Talán érdemes Professzor asszonytól azokkal az *Arany János* „Mindvégig” című versében olvasható gondolatokkal búcsúzni, amelyeket éppen ő maga adott közre 2012-ben a „*Korok és életkorok*” című munkájában (ami a *Remény* folyóirat 15. évf. 1. számában jelent meg):

<sup>5</sup> IV. Antiokhosz Epiphanész (i.e. 215–i.e. 164.) i.e. 175-től lett a Szeleukida Birodalom uralkodója. A hellenizmus térhódítása érdekében Zeusz szobrát elhelyezték a júdeai zsidó szentélyben is, megszentelténítve ezzel azt. Egy maroknyi zsidó felkelőcsapat – akiket egy júdeai *Hasmoneus* családból származó *Mákábi* vezetett – győzelmet aratott a túlerőben lévő szír-görög sereg felett. A szentélyből eltávolították Zeusz szobrát és újból felavatták, azaz felszentelték, héberül *הכנוח* – *hanuka*. Erre emlékeztet a hanuka ünnepe. (A judaizmusban a hanuka a zsidó vallás diadalát jelenti a hellenizmus szikretizáló, azaz minden vallást összemossó törekvéssel szemben.) A felszentelés során viszont csak egy napra elegendő kóser olaj volt, ám csoda történt, mert a mécses nyolc napon át égett. Ennek emlékére nevezik a fény ünnepének, héberül *הגד* *הגד* – *hág háórim*. Ilyenkor az emberek ajándékokat, és olajban sült finomságokat (pl.fánk) kapnak, illetve hanukai dalokat énekelnek és táncolnak.

„Hisz szép ez az élet  
Fogytig, ha kiméled  
Azt ami maradt;  
Csak az ősz fordultán,  
Leveleid hulltán  
Ne kívánj nyarat”.

## Irodalom

1. Kapusz N, Petrovics A, Vársárhelyi F. Kilencven éves a debreceni orvosképzés. Debrecen: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum; 2008. 428-9. p. – 2. Mátyus L, Németh N, szerk. 100 éves a debreceni orvosképzés. 2. kötet. Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar; 2018. 148-9. p. – 3. Gergely Judith (1927-2020). (2020.12.09.) <http://aok.unideb.hu/hu/node/531> – 4. Kreisler Gábor. Prof. Dr. Gergely Judith [temetésen elhangzott megemlékezés] – 5. Kreisler Gábor. Gyász: Búcsú Professzor Dr. Gergely Judithtól. (2020.12.15.) <https://mazsihisz.hu/hirek-a-zsido-vilagbol/megemlekezesek/gyasz-bucusu-professzor-dr-gergely-judithtol> – 6. Tornyi F. Interjú Gergely Judith emeritus professzorral. In: Módos L, Fazekas-Bálint Á. Találkozások a DEOEC Emeritus/nyugdíjas tanáraival – Emlékek, gondolataik a XXI. században. Debrecen: Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar; 2013. 154-64 p. – 7. Varga Papi L. A Zsinagóga költi. Szeged. 2003;15:40-5. – 8. Gergely J. Korok és életkorok. Remény. 2012;15(1) – 9. Szabó A. Egy magyar zsidó gyógyszerész élete az Osztrák-Magyar Monarchiától a Magyar Népköztársaságig [kézirát]

### SZABÓ A: *Commemorating professor Judith Gergely (1927-2020)*

Born into a bourgeois Jewish family, Judith Gergely was deported at the age of 17. Returning home, she took a baccalaureate exam in 1945 and was admitted to the University of Szeged where she graduated as a pharmacist in 1950. In 1947 she introduced her poem on the “*Victims of the Emergency*” commemorating competition, which was considered as the most beautiful. Poem can still read today in the Martyrs’ Memorial Hall of the „new” synagogue in Szeged. She married in 1954 and moved to Debrecen and took a job at the Institute of Pharmacology of the University of Debrecen. Neither can it be listed how many awards she received nor how many positions she has undertaken. She was the proudest of her *Károly Than Award*. In addition to her professional work, she did not forget about her religious life.

Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerésztechnológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyterdei körút 98.

Bethlen utcai Patika, 4026 Debrecen, Bethlen u. 4.

szabo64a@gmail.com



Búr Zsófia\*, Ella Krisztina



# A cirkadián ritmus gyógyszerészeti vonatkozásai

## A molekuláris mechanizmustól a kronoterápiáig

A cirkadián óra fontos szerepet tölt be fiziológiás és patológias folyamatok szabályozásában, és számos életműködés mutat napi ritmust. Ezzel összefüggésben a szervezetbe juttatott gyógyszerek farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságai a nap folyamán változhatnak, azaz egyes betegségek gyógyszeres kezelésének hatékonysága időfüggő lehet. Célunk az óraműködés élettani hátterének ismertetése, a különböző ritmicitást mutató betegségek és a cirkadián óra kapcsolatának bemutatása, valamint a kronoterápia előnyeinek áttekintése. Példákon keresztül szemléltetjük, hogy kronoterápia alkalmazásával hogyan alakítható ki kedvezőbb mellékhatásprofil, hogyan növelhető a gyógyszeres terápia hatékonysága és csökkenthető a toxicitás a konvencionális kezeléshez képest. A jövőben a kronobiológiai kutatások eredményeként új, óraműködésre ható szerek fejleszthetők, valamint a személyre szabott gyógyszeradagolás-időzítés is megvalósulhat.

### BEVEZETÉS

A cirkadián óra egy adaptációs mechanizmus, mely hatékonyan segíti a szervezet alkalmazkodását a Föld forgásából adódó, naponta ciklikusan fellépő környezeti változásokhoz. Az óraműködés alapja egy endogén oszcillátor, amely 24 órás periódushosszal jellemezhető. A környezet ciklikus változásai, mint például a fény, a táplálékélvezhetőség és a hőmérséklet ingadozása nap mint nap összehangolják a biológiai óra működését a geofizikai idővel, így biztosítják a szervezet és a környezet szinkronizált működését. A cirkadián ritmus a következő paraméterekkel jellemezhető: a periódushossz két maximumpont között mérhető, időben kifejezett távolság, az amplitúdó a maximum és minimum pont közti különbség, az oszcilláció fázisa pedig megmutatja a ritmus lefutásának helyzetét az adott időpontban, egy perióduson belül, legtöbbször a biológiai mutató maximumpontjához tartozó időpontot értjük alatta (**1.A ábra**). Az egyéni alvási ritmus fázisa alapján – amelyet a szabadnapokon mérhető alvási középideő jellemez – meghatározható az emberek úgynevezett kronotípusa. A korai kronotípusú személyek („pacsirták”) reggel a legaktívabbak, fizikai és szellemi teljesítőképességük ekkor a legmagasabb, és este korán lefekszenek. Velük ellentétben a késői kronotípusú személyek („baglyok”) későn kelnek, délutántól aktívabbak, később fekszenek le és jobban bírják az éjszakázást. A kronotípus azon-

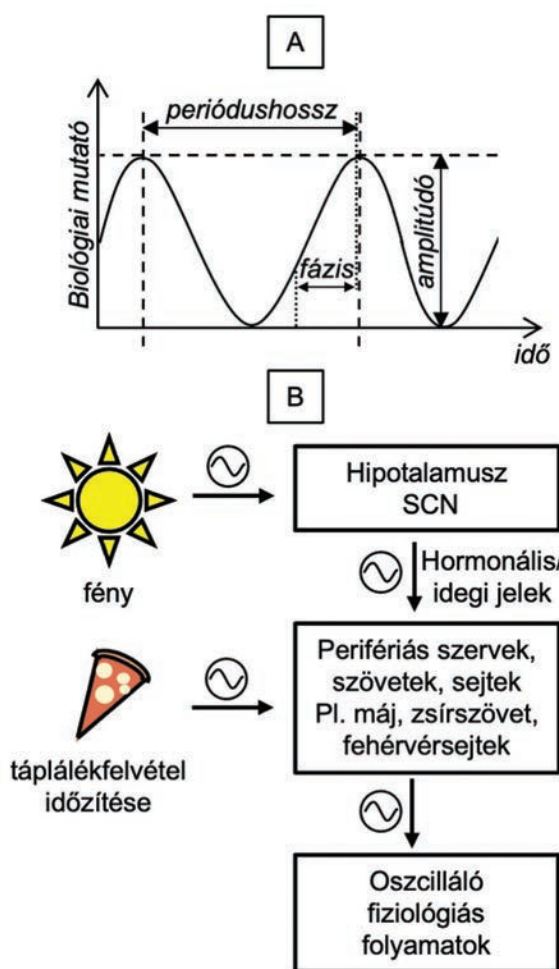


**Búr Zsófia** 2017-ben tudományos diákkörös hallgatóként kapcsolódott be a cirkadián ritmussal foglalkozó kutatásokba. 2020-ban végzett a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Jelenleg PhD-hallgató a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének Kronofiziológiai laboratóriumában.

ban az extrém korai és az extrém késői típus között számos átmenetet mutathat, így az alvás-ébrenléti ritmus és ezzel párhuzamosan a többi oszcilláló fiziológiai működés fázisa is korábbra vagy későbbre tolódhat, nagy az egyéni variabilitás. A ritmus amplitúdójának, fázisának és esetleges periódushossz-változásainak vizsgálata alkalmas a fiziológiás, egyéni eltérések követésére és a ritmuszavar okozta változások detektálására is. Napjainkban az emberi életmódból adódóan – például a mesterséges megvilágítás, a társadalmi elvárások miatt kialakuló szociális *jetlag*<sup>1</sup>, vagy a váltott műszakban végzett munka hatására – a szervezet és a környezet közötti időbeli összhang zavart szenved. Ez a deszinkronizáció pedig számos betegség rizikófaktora lehet. Ilyenek például

<sup>1</sup> Az alvási középideő különbsége a munkanapok és a szabadnapok között. Mivel a társadalom elvárásai szerint általában a korai kelés és munkakezdés a megszokott, így a szociális *jetlag* leginkább a késői kronotípusú embereket érinti.

| Rövidítésjegyzék |                                                                             |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AMPK             | AMP-activated protein kinase, AMP-aktivált protein kináz                    |
| BMAL1            | Brain and muscle ARNT-like 1                                                |
| c-myc            | Cellular myelocytomatosis                                                   |
| ccg              | Clock controlled genes, óra által kontrollált gének                         |
| ccl2             | C-C chemokine ligand 2, C-C kemokin ligand 2                                |
| CHK1/ATR         | Checkpoint kinase 1/Ataxia telangiectasia and Rad3-related                  |
| CHK2/ATM         | Checkpoint kinase 2/Ataxia telangiectasia-mutated                           |
| Chrm3            | Cholinergic receptor muscarinic 3                                           |
| CK1, 2           | kazein kináz 1, 2                                                           |
| CLOCK            | Circadian locomotor output cycles kaput                                     |
| CR               | Controlled release, kontrollált hatóanyag-felszabadulás                     |
| CREB             | cAMP response element-binding protein                                       |
| CRY              | Cryptochrome                                                                |
| E-box            | Enhancer-box                                                                |
| GITS             | Gastrointestinal therapeutic system, Gasztrointesztinális terápiás rendszer |
| GSK3             | Glycogen synthase kinase, glikogén szintáz kináz 3                          |
| il               | Interleukin                                                                 |
| IκB              | Inhibitor kappa B                                                           |
| NFκB             | Nukleáris faktor kappa B                                                    |
| NRF2             | Nuclear factor erythroid 2-related factor 2                                 |
| Nlrp3            | NLR family pyrin domain containing 3                                        |
| OGT              | O-GlcNAc transzferáz                                                        |
| P16-INK4A        | Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A, multiple tumor suppressor 1   |
| p21              | Ciklin dependens kináz inhibitor                                            |
| p53              | Celluláris tumor antigén                                                    |
| PER              | Period                                                                      |
| REVERBa (NR1D1)  | Nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1                             |
| RORα             | RAR-related orphan receptor alpha                                           |
| RRE              | ROR/REVERB response element, ROR/REVERB reszponzív elem                     |
| SCN              | Nucleus suprachiasmaticus, szuprakiazmatikus mag                            |
| TLR9             | Toll-like receptor 9                                                        |
| TNFα             | Tumor necrosis factor alpha, tumor nekrozis faktor alfa                     |
| TOP1             | Topoizomeráz 1                                                              |
| WEE1             | Mitosis inhibitor protein kinase, mitózis inhibitor protein kináz           |



**1. ábra** A cirkadián ritmus jellemzői. (A) A cirkadián ritmust leíró paraméterek. (B) A külső környezeti stimulusok segítik a szervezet alkalmazkodását azáltal, hogy a szervezet endogén ritmusát a környezeti ritmushoz igazítják. A fény szinkronizálja a hipotalamuszban található központi órát, amely pedig idegi és hormonális szignálokkal szabályozza a perifériás órákat. A perifériás szervek, szövetek és sejtek óraműködését a táplálékfelvétel időzítése is módosíthatja. A környezettel szinkronizált endogén óraműködés eredményeként pedig számos fiziológiás folyamat oscillál a nap folyamán.

a metabolikus zavarok (obezitás, 2-es típusú cukorbetegség), valamint különböző mentális-, kardiovaszkuláris- és daganatos megbetegedések is. Ezen betegségek kezelése és gyógyítása szempontjából egyre nagyobb jelentőséggel bírnak a kronobiológiai kutatások eredményei.

## A BIOLÓGIAI ÓRA MŰKÖDÉSE

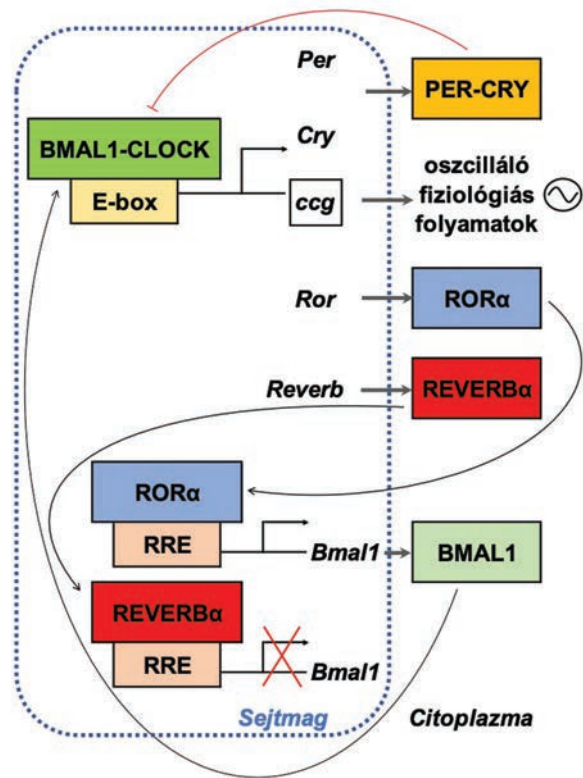
A biológiai óra hierarchikus felépítésű, a központi óra a hipotalamusz szuprakiazmatikus magjában (SCN) található a központi idegrendszerben. A retinából a



retinohipotalamikus pálya közvetíti a környezet fény-ingereit az SCN felé, így a központi órában endogén módon generálódó ritmus nap mint nap szinkronba kerül a környezettel. A központi óra ezek után idegi, humorális és hormonális utakon továbbítja ezt az információt és szinkronizálja a perifériás órák működését szerv-, szövet- és sejtszinten (1.B ábra).

Az endogén ritmusgeneráláshoz egy molekuláris oszcillátorra van szükség, mely több transzkripció-transzlációs visszacsatolási hurok működésén alapul (2. ábra) [1]. Az órafehérjék transzkripciósfaktorok, melyek biztosítják a ritmikus génexpressziót. Az óra pozitív faktora – a BMAL1 és a CLOCK fehérjék – egymással dimert alkotva kötődnek a *Period* (*Per*), *Cryptochrome* (*Cry*), *Reverb* és *Ror* óragének promóter régiójában található Enhancer-box (E-box) elemekhez, ezáltal elindítják ezen gének transzkripcióját. Ezt követően a fehérjeszintézis eredményeként keletkezett negatív faktorkok – a PER és CRY órafehérjék – a sejtmagba transzportálódnak és komplexet képezve gátolják a BMAL1-CLOCK heterodimert, azaz negatív visszacsatolással gátolják saját génjeik további átíródását. Ez után a negatív faktorok folyamatos érése és bomlása következtében ez a gátlás megszűnik és az újra aktív BMAL1-CLOCK komplex új ciklust indít. Tehát a BMAL1-CLOCK komplex oszcilláló aktivitást mutat, ennek periódushossza pedig 24 órá. Ez a komplex amellett, hogy irányítja a negatív faktorok kifejeződését, így az oszcillátort magát, az úgynevezett óra által kontrollált gének (*clock controlled genes*, *ccg*) transzkripcióját is serkenti. Szövetitípusonként a gének 15-20%-a *ccg*, szervezeti szinten pedig összesen a gének körülbelül 85%-ának kifejeződése áll a cirkadián órarendszer szabályozása alatt. Mivel a BMAL1-CLOCK transzkripciósfaktor aktivitás napi ingadozást mutat, így ez a *ccg*-k ritmikus kifejeződésén keresztül számos élettani folyamat oszcilláló működését eredményezi. Az oszcilláló transzkripciósfaktor aktivitást stabilizálják a REVERB és a ROR fehérjék egy másik visszacsatolási hurokban, a *Bmal1* promóterében található RRE-hez (ROR/REVERB reszponzív elem) kapcsolódva. A transzkripciósfaktor REVERB $\alpha$  gátolja, a transzkripciósfaktor ROR $\alpha$  pedig serkenti a *Bmal1* átíródását, ezzel erősítve a ritmikus működések stabilan tartását.

A molekuláris óra működését különböző poszttranszlációs módosulások is stabilizálják. Az órakomponensek módosításai (pl. foszforiláció, acetiláció, sumoiláció és ubikvitináció) befolyásolják a fehérjék aktivitását, stabilitását, valamint sejten belül



**2. ábra** A molekuláris óraműködés sematikus ábrázolása. A sejtmagban a BMAL1-CLOCK transzkripciósfaktor komplex a célgének promóterének E-box régiójához kötődve egyrészt elindítja az óragének (*Per*, *Cry*, *Ror*, *Reverb*), másrészt az óra által kontrollált gének (*ccg*-k) átírását. A citoplazmában keletkezett PER és CRY fehérje komplexet képezve bejutnak a sejtmagba és gátolják a BMAL1-CLOCK működését, ezáltal saját génjeik további átírását. A PER és CRY lebomlása után a BMAL1-CLOCK felszabadul a gátlás alól és egy új 24 órás ciklus veszi kezdetét. Egy stabilizáló visszacsatolási hurok részeként a Bmal1 promóteréhez (RRE) kötődve annak átírását szabályozza a transzkripciósfaktor ROR $\alpha$  és a represszor REVERB $\alpha$ .

elhelyezkedését is, így hatással vannak az oszcillátor működésére és időzítésére. A ritmusgenerálás szempontjából fontos enzimek a kazein kináz 1 és 2 (CK1, CK2), mivel a PER fehérjéket foszforilálják, így módosítják a fehérjék életidejét és nukleáris transzportját, ezzel a negatív visszacsatolást befolyásolják. A CRY fehérjéket az AMP-aktivált protein kináz (AMPK) és a glikogén szintáz kináz-3 (GSK3) képes foszforilálni. A poszttranszlációs módosulások megváltozása következtében módosulhat az óraműködés amplitúdója, periódushossza és fázisa is, ami pedig direkt vagy indirekt módon a ritmikus biológiai folyamat megváltozását vonja maga után. A módosító enzimek egyben más jelátviteli- és anyagcsere útvonalak szabályozói is lehetnek, melyek ezáltal összekapcsolódnak a molekuláris óra működésével.

**I. táblázat.** Az órafehérjék szabályozó szerepe és részvétele különböző szöveti folyamatokban

| (A) Immunrendszer         |                                           |                                                                                                                                         |
|---------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunsejtek típusa        |                                           | Kölcsönhatások az órafehérjékkel                                                                                                        |
| Mieloid vonal             | monocita, makrofág                        | A BMAL1-CLOCK közvetett módon, ritmikusan gátolja a sejtekben a <i>Ccl2</i> és a <i>Ccl8</i> átírását.                                  |
|                           | makrofág                                  | A BMAL1-CLOCK közvetlenül szabályozza a TLR9 kihelyezését a membránba.                                                                  |
|                           |                                           | REVERBa hatására csökken az <i>il-6</i> és a <i>ccl2</i> szint.                                                                         |
|                           |                                           | RORa növeli az <i>il-6</i> és a <i>ccl2</i> promóter aktivitását és növeli az IκB transzkripcióját, gátolva ezzel az NFκB útvonalat.    |
| Limfoid vonal             | B sejt                                    | A BMAL1 szerepet játszik a B sejtek érésében, ezáltal a vér, lép és csontvelői B sejt szám alakulásában is.                             |
|                           | Th17                                      | A REVERBa részt vesz a Th17 sejtek differenciációjának szabályozásában.                                                                 |
| (B) Metabolizmus a májban |                                           |                                                                                                                                         |
| Metabolikus szignálok     | Hatás a metabolikus folyamatokra          | Kölcsönhatás az órafehérjékkel                                                                                                          |
| Inzulin                   | GSK3 gátlása a glikogenezis aktiválásával | A GSK3 befolyásolja a REVERBa stabilitását.                                                                                             |
|                           |                                           | A GSK3 foszforilálja a CRY fehérjét.                                                                                                    |
|                           |                                           | Az OGT aktivitása GSK3 függő. OGT O-GlcNAc-lációval befolyásolja a PER2 stabilitását és a CLOCK-BMAL1 degradációjában játszik szerepet. |
| Glukagon                  | Gs receptoron keresztüli PKA aktiváció.   | A PKA aktiválja a CREB-et, amely kötődik a <i>Per1</i> promóter régiójához.                                                             |
|                           |                                           | A CRY fehérje gátolja a PKA aktivációt.                                                                                                 |
| NADPH lecsökken           | NRF2 transzkripció faktor aktiválódik.    | A NRF2 a REVERBa transzkripcióját szabályozza.                                                                                          |
| AMP/ATP arány megnő       | AMPK aktiválódik.                         | Az AMPK foszforilálja a CRY fehérjét.                                                                                                   |
|                           |                                           | Az AMPK hatására a CK1 aktiválódik és foszforilálja a PER fehérjét.                                                                     |
|                           |                                           | Az AMPK inaktiválja acetil-koenzimA-karboxilázt, ezáltal gátolja a zsírsavszintézis első lépését.                                       |
| (C) Sejtosztódás          |                                           |                                                                                                                                         |
| Sejtciklus fázisa         | A sejtciklus célpontja                    | Kölcsönhatások az órafehérjékkel                                                                                                        |
| G0/G1                     | c-MYC                                     | A CLOCK-BMAL1 serkenti a <i>c-myc</i> transzkripciót.                                                                                   |
| G1/S                      | p21                                       | A p21 a REVERBa és a RORa transzkripció szabályozása alatt áll.                                                                         |
| G1/S                      | P16-INK4A                                 | A PER közvetett módon szabályozza a P16-INK4A-t.                                                                                        |
| G1/S                      | p53                                       | A PER meggátolja a p53 tumorsuppresszor idő előtti lebomlását.                                                                          |
| DNS károsodás             | CHK1/ATR                                  | A CRY fehérje-fehérje interakción keresztül modulálja a CHK1/ATR aktivációját. A sejtciklus leáll, amíg a DNS javítás tart.             |
| DNS károsodás             | CHK2/ATM                                  | A PER fehérje-fehérje interakción keresztül modulálja a CHK2/ATM aktivációját. A sejtciklus leáll, amíg a DNS javítás tart.             |
| S                         | TOP1                                      | A CLOCK-BMAL1 serkenti a <i>TOP1</i> transzkripciót. A TOP1 degradációja is cirkadián kontroll alatt áll.                               |
| G2/M                      | WEE1 kináz                                | A CLOCK-BMAL1 szabályozza a <i>WEE1</i> transzkripciót. WEE1-n keresztül az órafehérjék megakadályozzák a túl korai sejtosztódást.      |



## RITMIKUS MŰKÖDÉST MUTATÓ FIZIOLÓGIÁS ÉS PATOLÓGIÁS FOLYAMATOK

Számos fiziológias ritmusos folyamatot régóta ismerünk, mindezek oka a *cgc*-k ritmikus kifejeződése. Napi ritmusa van egyes hormonoknak (például: melatonin, adrenalin, noradrenalin, kortizol, növekedési hormon) és fiziológias paramétereknek (például: vérnyomás, fehérvérsejtszám a vérben, testhőmérséklet, lipidszint és inzulinszekréció). Azonban patológias folyamatok is mutathatnak ritmitást. Például a reggeli órákban a leggyakoribbak a kardiovaszkuláris események, míg az asztma, az oszteoarthritis és a reumatoid arthritis tünetei pedig a hajnali órákban a legintenzívebbek. Ezen betegségek tüneteinek napi ingadozását befolyásolja az óraműködés. Az óraféhrjék funkciója ugyanis kapcsolatba hozható az immunrendszer működésével, a metabolizmussal és a sejtciklus történéseivel is, ezek példáit az **I. táblázat** mutatja be [2-5].

A ritmikus folyamatok ismerete és a betegek kronotípusának és fázisának meghatározása lehetőséget teremt a *kronoterápia* alkalmazására. A kronoterápia a kezelés megfelelő időzítését jelenti az adott betegséget érintő ritmikus folyamatok figyelembe vételével. Kétféle kronoterápiás megközelítés alkalmazható: az oszcilláló fiziológias folyamatokat alapul véve tervezzük és időzítjük a kezelést, vagy a molekuláris óra működését befolyásoljuk. A korábbi kronoterápiás klinikai vizsgálatok és ajánlások leginkább a régóta ismert ritmikus folyamatokon alapulnak. A jelenlegi kutatások azonban már az óraműködés módosítását is célozzák. Az óraféhrjék következőkben bemutatott molekuláris kölcsönhatásai lépésről-lépésre közelebb vihetnek az óra szabályozó mechanizmusainak megismerése és a kronoterápia szélesebb körű alkalmazása felé.

Az óraféhrjék többek között az optimális immunválasz kialakításáért és különböző antiinflammatorikus hatásokért is felelősek a szervezetben [2]. Az immunrendszer sejtjei – a leukociták – például az aktív/ébredési fázisban a legaktívabbak. A rendszer ritmusos működése segíti a szervezet energiaspórolását, hiszen akkorra időzíti az immunfolyamatok fokozott hatékonyságát, amikor arra a legnagyobb szükség van, amikor a legnagyobb a fertőzések valószínűsége. Az oszcilláló aktivitást az óraműködés főként az immunrendszer időzített gátlásán keresztül valósítja meg. A BMAL1 és a CRY több módon is képes gátolni az NFκB utvonat, a RORα óraféhrje pedig az IκB

átírását fokozva fejt ki gátló hatását erre az immunmodulátor jelátviteli útvonalra. A REVERBα gátolja a gyulladásos citokinek és kemokinek – az *IL-1β*, *IL-6*, *Ccl2* – valamint az inflammaszóma alegységet kódoló gén (*Nlrp3*) átírását. Így az óragének hiányában, vagy az óraműködés zavara esetén az immunválasz nem megfelelően szabályozott, megnő a proinflammatorikus citokinek kifejeződése és koncentrációja. Ugyanakkor a gyulladásos folyamatok is visszahatnak az órára: a szervezetben tartósan megemelkedett TNFα gátolja a BMAL1-CLOCK komplex működését. Ennek következtében csökken az E-box függő gének expressziója, ami pedig a molekuláris óra és a ritmikus fiziológias folyamatok működési zavarát okozza. Klinikai szempontból igen fontos, hogy az anticitokin terápia (pl. anti-TNFα kezelés: adalimumab, etanercept) feloldja az óraféhrjéket a gátlás alól, ezáltal azok antiinflammatorikus hatása újra érvényesülhet.

A metabolikus folyamatok koordinálásában szintén nagy szerepe van a cirkadián szabályozásnak [3], ugyanis a szervezet energiafelhasználását időben optimalizálni képes. A metabolikus működés maximumát nappalra időzíti, így a folyamatok hatékonysága itt is szinkronba kerül a viselkedési aktivitással. Emellett az egymással ellentétes irányú, felépítő és lebontó biokémiai folyamatok időbeli elkülönülése is megvalósulhat az óra segítségével, mely szintén energiát spórol a szervezetnek. A metabolizmus központi szerve a máj, a ritmikus metabolikus folyamatokat főként a máj perifériás órája szabályozza a *cgc*-ken keresztül. Azonban egyes metabolitok is képesek visszahatni a máj perifériás óraműködésére. A glükóz, lipid és fehérje metabolizmusban résztvevő mediátorok és metabolikus útvonalak számos ponton kapcsolódnak a cirkadián óra fehrjéivel. Például napi ritmusa van a GSK3 aktivitásának, amely ritmusosan foszforilál egyes órakomponenseket (CRY, REVERBα), befolyásolva ezzel a stabilitásukat, így pedig az oszcillátor működését. Emellett metabolikus állapotváltozás következtében az AMPK aktivációja kor foszforilálódik a CRY óraféhrjék és aktiválódik a CK1, amely pedig a PER fehrjéket foszforilálja, ezzel módosítja a molekuláris óra működését. Ugyanakkor az óraféhrjék is hatnak a metabolikus mutatókra: például a zsírsavszintézishez szükséges gének ritmikus expressziója REVERBα függő. Nem meglepő tehát, hogy az óraműködés hibája következtében a szervezet metabolikus állapota romlik. Ez gyakran bekövetkezik például egészségtelen életvitel miatt, amely jelentheti a fény-sötétség és/vagy az alvás-éb-

renlét ciklus zavarát, valamint a rendszertelen táplálékfelvételt is. Emiatt a metabolizmus és a cirkadián szabályozás kapcsolata kiemelten fontos a metabolikus betegségek kialakulásában.

A sejtosztódás és a cirkadián óra is oszcilláló működést mutató biológiai rendszerek, időzített funkciókkal rendelkeznek, amelyek szigorú szabályozás alatt állnak [4]. A két rendszer között molekuláris kölcsönhatások révén szinkronizált, kétirányú szabályozás valósul meg. Az óraműködés egyrészt a sejtciklust szabályozó gének (szintén *cgc-k*) ritmikus expresszióját okozza, másrészt egyes órafehérjék direkt kölcsönhatásba kerülnek a sejtciklus fehérjéivel. A sejtosztódás minden fázisában és ellenőrzőpontján érvényesül a cirkadián szabályozás, mely ezáltal a sejtciklus adott szakaszának eseményét képes megfelelően időzíteni: késleltetni vagy serkenteni. Ugyanakkor a sejtciklus fehérjei is visszahatnak az óraműködésre, módosítják a ritmus amplitúdóját és fázisát, és minden mitotikus eseményt újraindítják a sejt oszcillátorát.

### A KRONOTERÁPIA ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEI

A szervezetbe juttatott gyógyszerek sorsára is hatással lehet a cirkadián óraműködés [5]. A szervezet ritmikus folyamatai következtében egyes gyógyszerek farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságai időben változnak. Ezáltal az adagolás időzítése megváltoztathatja az abszorpciót, disztribúciót, metabolizmust és az eliminációt, valamint modulálhatja a gyógyszerek szervezetre kifejtett hatását is.

A kezelés hatékonysága kronoterápia alkalmazásával – a műtéti beavatkozások és a gyógyszeradagolás időzítésével – optimalizálható, és különösen fontos a rendszeres életvitel, mely segíti a jól szinkronizált, robusztus óraműködés kialakítását és fenntartását. Kronoterápia esetén kiemelt jelentőségű, hogy a fiziológiás és patológiás ritmikus folyamatokat minél jobban megismerjük, így a személyre szabott (időzített) gyógyszeres terápia lehetőségeit is felderíthetjük. A kronobiológiai kutatások egyik célkitűzése, hogy könnyen detektálható biomarkereket keressenek, amelyek a beteg ritmusának vagy a betegség tüneti ingadozásának fázisát meghatározzák, segítve ezzel az adagolás időzítésének minél pontosabb megválasztását. Emellett cél az eddigi kísérleti és klinikai adatok felhasználásával a szervezet ritmusos fiziológiás folyamatait jellemző matematikai modell fejlesztése, amely hozzájárulhat az optimális gyógyszeradagolás

tervezéséhez. A vizsgálatok eredményei közelebb vihetnek a személyre szabott gyógyszerelés megvalósításához, és lehetségessé válhat a hatékonyság növelése, hogy a maximális hatás a legkevesebb mellékhatással és toxicitással járjon. Mindezek révén sikerebben javítható a beteg állapota és növelhető a beteg adherencia is.

A kronoterápiával szemben a konvencionális kezelések nem veszik figyelembe a betegség ritmikus jellegét, és a készítményadagolás időzítése sem mindig meghatározott az alkalmazási előírásban. Például az előírásban napi egyszeri adagolás szerepel, azonban nincs feltüntetve, hogy reggeli vagy az esti időzítés lehet-e az előnyösebb, vagy hogy a két bevétel non-inferioritási vizsgálata megtörtént-e. A következőkben tárgyalt betegségek kezelése esetén, preklinikai vagy klinikai vizsgálatok alapján a kronoterápia hatékonyabb és jobban tolerálható a konvencionális kezeléshez képest.

### Asztma

Régóta ismert, hogy azt asztma tünetei, az asztmás rohamok a hajnali órákban a legintenzívebbek. A legfrissebb kutatási eredmények szerint a REVERB $\alpha$  kifejeződése a tüdőben a hajnali órákban éri el a maximumát fiziológiás körülmények között [6]. Ugyanakkor allergiás asztmában az expressziója lecsökken, ami az óraműködés zavarát jelzi. A REVERB $\alpha$  szintjének csökkenése pedig az M3 receptort kódoló gén (*chrm3*) expressziójának emelkedését okozza. Mivel a receptorok száma a hajnali órákban éri el a maximumát, ez magyarázatot adhat a fokozott bronchiális simaizom összehúzódásra, a légúti rezisztencia megnövekedésére, valamint a tünetek súlyosbodására a kora reggeli időszakban. Az eddigi gyakorlatban használt szerek (ipratrópium, tiotrópium) hatékonysága korlátozott az M2 receptort is gátló hatásuk miatt. Figyelembe véve ezen patológiás folyamatok ritmicitását, a hatóanyag felszabadulást megfelelően időzítve hatékonyabb lehet a rövid hatású, szelektív M3 receptor antagonisták, valamint REVERB $\alpha$  agonista kronoterápiás alkalmazása is.

### Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritiszre jellemző, hogy az ízületi fájdalom és merevség mértéke, valamint a gyulladásos faktorok (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) plazmakoncentrációja is napi ingadozást mutat [7]. A proinflammatorikus



citokinek szekréciója éjjel 2 órákor kezd el emelkedni, a maximum koncentráció pedig reggel mérhető. Ennek megfelelően a betegség tünetei a reggeli órákban a legintenzívebbek. A gyulladásgátló, anticitokin terápiás szerek alkalmazása az éjjeli citokinszekréció kezdetén bizonyult a leghatékonyabbnak. Kronoterápiás megfontolásokat figyelembe véve fejlesztették a csökkentett dózisú és módosított hatóanyag-leadású, prednizolont tartalmazó rendszert (Lodotra®) [8]. Esti alkalmazása mellett optimalizált a hatóanyag-felszabadulás, azaz a TNF $\alpha$  szekréció kezdeti fázisában már megfelelő koncentrációban van jelen, így gátolja az NF $\kappa$ B út vonalat. Használatával a konvencionális, reggeli szteroid kezeléshez képest csökkenthetőek a mellékhatások, az előny/kockázat arány növelése mellett. Alkalmazása azonban elnyomja az endogén kortizol szekréciót, így hosszútávú használata mérlegelendő. Az esti adagolás indometacin, ketoprofén és a metotrexát esetén is csökkenti a gasztrointesztinális és a központi idegrendszeri mellékhatások előfordulásának gyakoriságát [5].

### Metabolikus szindróma

A metabolikus szindróma tünetei közül a magas koleszterinszint csökkentése szerepelt az első kronoterápiás vizsgálatok között. A koleszterin szintézis éjjel 12 és reggel 6 óra között a legintenzívebb. Emiatt a szimvasztatinnal történő kezeléskor az esti bevétel hatékonyabban csökkenti a koleszterinszintet a reggelihez képest. Ezt az adagolást a szimvasztatin tartalmú (hagyományos hatóanyag-leadású) gyógyszerek alkalmazási előírása is tartalmazza.

Közvetett módon óraműködést befolyásol a 2-es típusú diabétesz kezelésére régóta használt szer, a metformin [9]. A májban aktiválja az AMPK-t, mely az óra negatív faktorainak szintjét csökkenti, a pozitív faktorok életidejét pedig növeli, ezáltal egy robusztusabb cirkadián oszcillációt okoz, ez pedig segítheti a fiziológias folyamatok ritmusának helyreállítását. Legújabb tanulmányok szerint a metformin több perifériás szövetben is hat, vagyis nem csak a metabolikus jelátviteli utak aktiválásában/gátlásában lehet szerepe, hanem más, nem AMPK-függő folyamatokban is. Így terápiás értékű lehet bizonyos daganattípusok és autoimmun megbetegedések esetében is.

A metabolikus zavarok rizikótényezői a kardiovaszkuláris megbetegedéseknek, amelyek prevenciójára alkalmazott egyes gyógyszerek adagolás-időzítését az elmúlt években vizsgálták (II. táblázat) [10-19].

Az antihipertenzív szerek időzítésének alapja a vérnyomáscsökkenés fiziológias napi ritmusa. A klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a non-dipper betegek – akiknek éjszaka nem csökken a vérnyomásuk – sokkal érzékenyebbek az esti adagolásra, és nagyobb arányban válnak dipperekké, javul a 24 órás vérnyomás kontrolljuk.

A II. táblázatban látható, hogy a kronoterápia nagyban függ a gyógyszerek tulajdonságaitól is. Tartósan szedett és rövid felezési idejű gyógyszereknél nagyobb a vérszint ingadozás, ezért a dozírozás időzítése több esetben döntő jelentőségű lehet. A hosszú felezési idejű gyógyszereknél a vérszint kisebb mértékű ingadozása miatt a hatás kevésbé módosul (pl. warfarin), bizonyos esetekben mégis észlelhető terápiás különbség (pl. telmizartán). A módosított hatóanyag-leadású rendszerek segítik a betegek (krono)terápiáját. Egyrészt a rövid felezési idejű gyógyszerek retardizálása segítheti *compliance*-t, így a beteg választhatja meg a bevétel idejét ritmustól függetlenül, egyenletes vérszint fenntartása mellett (szimvasztatin GITS). Másrészt a nyújtott, késleltetett vagy pulzatilis hatóanyag-leadás a ritmikus folyamatoknak megfelelően az optimális időzítést biztosíthatja. A bevétel ideje egyéb kronofarmakokinetikai tényezőktől is függ, mint például májenzimek aktivitásától, a GFR értékének napi ingadozásától és a gyógyszer-célpont expressziójától. A nagy interindividuális különbségek miatt a gyógyszeres terápia hatékonyságát és biztonságosságát tovább növelné, ha több időpontban is végeznének kronoterápiás klinikai vizsgálatokat, nem csak a reggeli és az esti adagolásról lenne információgyűjtés.

### Daganatos megbetegedések

Az egészséges sejtekben a sejtciklus és a molekuláris óra jól szinkronizált kapcsolatban állnak egymással [20]. A daganatos sejtekben akár mindkét biológiai oszcillátor zavara fennállhat: az óraműködés hiányában gyorsabb a sejtciklus progresszió és a sejtosztódás. A citotoxikus szerek hatásai és mellékhatásai nagyban függenek a cirkadián ritmus fázisától; egy 24 órás ciklust tekintve akár ötszörös különbség is lehet a szisztémás és szövet specifikus toxicitásban két időpont között. Már körülbelül 50 daganatellenes szerről mutatták meg állatkísérletes modellben, hogy azonos dózis és hatékonyság mellett a toxicitás cirkadián lefutást mutat (pl. erlotinib, sunitinib, roscovitín, tamoxifén). Az irinotekán (*topoizomeráz 1 gátló*) adagolás-időzítés-

**II. táblázat** A kardiovaszkuláris események rizikócsökkentése kronoterápiával: az adagolás időzítésének klinikai vizsgálatai reggeli és esti bevétel összehasonlításával

| Indikáció                           | Hatástani alcsoport                                   | Gyógyszer, napi dózis (SD)                            | Félezési idő t <sub>1/2</sub> | Klinikai vizsgálat típusa                                                                                                                       | Előny a kontroll kezeléshez képest                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Hivatkozás       |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Hipertónia kezelése</b>          | ACE gátló                                             | Ramipril, 5 mg                                        | 15 óra                        | randomizált, prospektív klinikai vizsgálat                                                                                                      | Az esti bevétel mellett hatékonyabb éjszakai vérnyomáscsökkentés, ezáltal jobban követi a fiziológias vérnyomásingadozás napi ritmusát.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [10]             |
|                                     | Angiotenzin receptor gátló                            | Telmizartán, 80 mg                                    | >20 óra                       | prospektív, randomizált, nyílt címkes, titkos végpontelemzéssel végzett, párhuzamos csoportú összehasonlító klinikai vizsgálat                  | Az egész napra vonatkozó vérnyomáscsökkentés mértéke ugyanakkora mindkét monoterápiával kezelt csoportban. Azonban az esti adagolás szignifikánsan jobban csökkenti az éjszakai mérhető vérnyomást.                                                                                                                                                                                                                                               | [11]             |
|                                     |                                                       | Valzartán, 160 mg                                     | 5–9 óra                       | randomizált, prospektív klinikai vizsgálat                                                                                                      | Non-dipper (éjszaka "nem süllyedő") vérnyomás kezelése esetén jobban csökken az éjszakai szisztolés és a diasztolés vérnyomás esti bevétel esetén. Dippererek esetén a reggeli bevétel hatékonyabban csökkentette a napközben mérhető vérnyomást.                                                                                                                                                                                                 | [12]             |
|                                     | Angiotenzin receptor gátló kombinációja diuretikummal | Valzartán/ hidroklorotiazid, 160 mg / 12,5 mg         | 5–9 óra / 6–15 óra            | randomizált, nyílt címkes, titkos végpontelemzéssel végzett klinikai vizsgálat                                                                  | Reggeli bevételhez képest az esti adagolás jobban javítja vérnyomás-kontrollt az éjszaka folyamán. Különösen a non-dippererek esetén: jobban csökkenti az elvási szisztolés és diasztolés vérnyomás hányadosát az esti adagolás.                                                                                                                                                                                                                  | [13]             |
|                                     | Kalcium csatorna blokkoló                             | Nifedipin GITS, 30 mg                                 | 1,7–3,4 óra                   | prospektív, randomizált, nyílt címkes, titkos végpontelemzéssel végzett, párhuzamos csoportú összehasonlító klinikai vizsgálat                  | Mindkét adagolás esetén megvalósul a 24 órás vérnyomás kontroll. Azonban az esti adagolással non-dippererek nagyobb mértékben válnak dipperekké a reggeli bevételhez képest. Az ödéma kialakulásának a kockázatát is csökkenti az esti adagolás.                                                                                                                                                                                                  | [14]             |
|                                     | Szelektív α <sub>1</sub> receptor antagonistá         | Doxazosin GITS, 4 mg                                  | ~22 óra                       | randomizált klinikai vizsgálat                                                                                                                  | Az esti adagolás biztosítja a 24 órás hatékonyságot, míg a reggeli adagolásnak nincs éjszakai vérnyomáscsökkentő hatása.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | [15]             |
| <b>Koleszterinszint csökkentése</b> | HM/G-CoA redukáz gátlók                               | Szimvasztatin 2,5 mg; 5 mg<br>Szimvasztatin CR, 20 mg | 1–3 óra<br>13 óra             | randomizált, placebo-kontrollos, kettős vak klinikai vizsgálat<br><br>prospektív, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, fázis III. vizsgálat | Az esti adagolás hatékonyabban csökkenti a szérum teljes koleszterin szintjét és az LDL koleszterint a reggeli bevételhez képest.<br><br>A reggeli és esti adagolás között nem volt különbség LDL, HDL és trigliceridszint tekintetében. Eynhe és közepes mellékhatások egyformán jelentkeztek mindkét csoportban. A módosított hatóanyag-leadás célja a <i>compliance</i> növelése a beteg preferenciája szerinti gyógyszerbevitel időzítésével. | [16]<br><br>[17] |
| <b>Trombocita aggregáció gátlás</b> | COX-1 gátló                                           | Acetilszalicilsav, 75 mg                              | 0,3 (3–5) óra                 | randomizált klinikai vizsgálat                                                                                                                  | Magas kardiovaszkuláris kockázati csoportokban végzett vizsgálatok eredményei szerint az esti adagolás szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a trombocita aggregációt a reggeli bevételhez képest ( <i>Verifly/Now</i> készülék mérései alapján).                                                                                                                                                                                         | [18]             |
| <b>Orális anti-koaguláns</b>        | K vitamin antagonistá                                 | Warfarin, 5 mg (± 2 mg)                               | 25–60 óra                     | randomizált klinikai vizsgálat                                                                                                                  | INR értéket monitorozva nem volt különbség a kétféle adagolás között. A betegek száma ideálisabb időpontban szedjék ( <i>compliance</i> növelés).                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [19]             |



sére vonatkozólag már klinikai vizsgálatokat is végeztek [21], mely esetében különösen fontos a beteg neme. Nőknél a délutáni, a férfiaknál a reggeli adagolás csökkeneti drasztikusan a mellékhatások (neutropénia, anorexia, hasmenés, anémia) kialakulásának valószínűségét, emellett a férfiaknál növeli a túlélést is. Vizsgálatokat végeztek vastagbélrák oxaliplatin-5-fluorouracil-leukovorin kombináció ütemezett alkalmazására vonatkozóan, melyek azt mutatják, hogy a kronoterápiás chronoFLO4 kisebb valószínűséggel okoz neutropéniát a FOLFOX2-hoz képest. Amennyiben nem alakul ki neutropénia a betegekben, a chronoFLO4 kezeléskor nagyobb a túlélés, viszont a már kialakult neutropénia esetén a FOLFOX2 adódott hatékonyabbnak [22].

### A KRONOTERÁPIA KIHÍVÁSAI

A kronoterápiás lehetőségek terjedése számos szakterületre hatással lesz, így a gyógyszerészeti feladatokat is érinteni fogja. Közforgalmú gyógyszerárakban a gyógyszerész gondozás keretében az egészségnevelés és az életmód-tanácsadás fontos része lehet nem csak a gyógyszerek adagolására, de a betegek rendszeres életvitelére vonatkozóan is. Például gondolhatunk a rendszeres fizikai aktivitás és táplálkozás fontosságának hangsúlyozására, vagy az alvás-ébrenlét ritmus rendszertelenségének lehetséges korrekcióira (pl. kékfényű szűrő használata készülékeken, korai lámpaoltás) is. Ezekkel a módszerekkel egyszerűen és könnyen javítható a fiziológiai folyamatok ritmusa, mely gyakorlatilag az összes szervrendszerre jótékony hatást gyakorol.

Kórházi-klinikai gyógyszerészek számára a gyógyszerek kronofarmakológiai tulajdonságai nagyon sokat segíthetnek a gyógyszer okozta toxicitás csökkentésében, növelhetik a betegadherenciát és a beteg túlélésének esélyét is. Az eddigi kutatások alapján az onkológiában ennek kiemelt szerepe lehet. A nap folyamán változó farmakokinetikával jellemezhető gyógyszerek adagolásának megválasztása a gyógyszerészeti kompetenciák közé kerülhet.

A táplálékterápiára is paradigmaváltás vár, hiszen a táplálékfelvétel szinkronizáló stimulus a perifériás órák számára, ezáltal a beteg állapotát és a gyógyszerek metabolizmusát is jelentősen javíthatja a jól időzített rendszeres táplálkozás. Az időzítés figyelembe vétele és a kórházi környezet deszinkronizáló ingereinek (pl. állandó fény) kiküszöbölése nagyban javíthatná a betegek egészségi állapotát.

Az utóbbi években egyre több gyógyszerfejlesztő cég tanulmányozza készítményeit kronofarmakológiai tulajdonságok tekintetében fázis III vizsgálatokban. A vizsgálatokat követően a betegeknek már várhatóan a legnagyobb előny/kockázat hányados szerint írják elő a gyógyszerbevitel idejét. Napjainkban a molekuláris órára ható gyógyszereket is fejlesztnek. Főként REVERBa agonistákkal, ROR inverz agonistákkal, CK1 gátlókkal és CRY aktiváló szerekkel kísérleteznek, de különböző indikációkban elképzelhető egyéb óraműködésre ható gyógyszerek fejlesztése is [23].

### ZÁRSÓ

A kronoterápiában rejlő lehetőségek szemléletváltást hozhatnak a gyógyszerészetben. Adott hatóanyagok esetén a bevitel időzítése pedig hasonlóan fontos lehet, mint a gyógyszer hatása vagy annak dózisa.

### Irodalom

1. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet.* 2017;18:164-79.
2. Hergenhan S, Holtkamp S, et al. Molecular interactions between components of the circadian clock and the immune system. *J Mol Biol.* 2020;432:3700-13.
3. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science.* 2016;354:1008-15.
4. Gaucher J, Montellier E, et al. Molecular cogs: interplay between circadian clock and cell cycle. *Trends Cell Biol.* 2018;28:368-79.
5. Ballesta A, Innominato PF, et al. Systems chronotherapeutics. *Pharmacol Rev.* 2017;69:161-99.
6. Durrington HJ, Krakowiak K, et al. Circadian asthma airway responses are gated by REV-ERBalpha. *Eur Respir J.* 2020;56:1902407.
7. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum.* 2007;56:399-408.
8. Beltrametti SP, Ianniello A, et al. Chronotherapy with low-dose modified-release prednisone for the management of rheumatoid arthritis: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1763-76.
9. Barnea M, Haviv L, et al. Metformin affects the circadian clock and metabolic rhythms in a tissue-specific manner. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:1796-806.
10. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension.* 2009;54:40-6.
11. Hermida RC, Ayala DE, et al. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. *Hypertension.* 2007;50:715-22.
12. Hermida RC, Calvo C,

et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens.* 2005;23:1913-22. – **13.** Hermida RC, Ayala DE, et al. Chronotherapy with valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with bedtime dosing. *Chronobiol Int.* 2011;28:601-10. – **14.** Hermida RC, Ayala DE, et al. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing. *Am J Hypertens.* 2008;21:948-54. – **15.** Hermida RC, Calvo C, et al. Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int.* 2004;21:277-96. – **16.** Saito Y, Yoshida S, et al. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:816-26. – **17.** Kim SH, Kim MK, et al. Efficacy and safety of morning versus evening dose of controlled-release simvastatin tablets in patients with hyperlipidemia: a randomized, double-blind, multicenter phase III trial. *Clin Ther.* 2013;35:1350-60 e1. – **18.** Krasinska B, Paluszkiwicz L, et al. The effect of acetylsalicylic acid dosed at bedtime on the anti-aggregation effect in patients with coronary heart disease and arterial hypertension: A randomized, controlled trial. *Cardiol J.* 2019;26:727-35. – **19.** Garrison SR, Green L, et al. The effect of warfarin administration time on anticoagulation stability (INRange): A pragmatic randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2020;18:42-9. – **20.** Farshadi E, van der Horst GTJ, et al. Molecular links between the circadian clock and the cell cycle. *J Mol Biol.* 2020;432:3515-24. – **21.** Innominato PF, Ballesta A, et al. Sex-dependent least toxic timing of irinotecan combined with chronomodulated chemotherapy

for metastatic colorectal cancer: Randomized multicenter EORTC 05011 trial. *Cancer Med.* 2020;9:4148-59. – **22.** Innominato PF, Giacchetti S, et al. Prediction of survival by neutropenia according to delivery schedule of oxaliplatin-5-Fluorouracil-leucovorin for metastatic colorectal cancer in a randomized international trial (EORTC 05963). *Chronobiol Int.* 2011;28:586-600. – **23.** Cederroth CR, Albrecht U, et al. Medicine in the fourth dimension. *Cell Metab.* 2019;30:238-50.

BÚR ZS, ELLA K: *Pharmaceutical implications of the circadian rhythm – From molecular mechanism to chronotherapy*

The circadian clock has an important role in the regulation of physiological and pathological processes, therefore numerous vital functions show daily rhythm. Thus, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of received drugs could change during the day and medication of some diseases can be time-dependent. Our purpose is to review the physiological background of the circadian clockwork, demonstrate the connection between diseases and the circadian clock and show the advantages of chronotherapy. We compare conventional and chronotherapeutic treatments, and show through examples how to develop a more favorable adverse events profile, amplify the effectiveness of medications and reduce toxicity. Advances in chronobiological research can lead to the design of clockwork targeted drugs in the future, and personalized timing of drug delivery could become practice as well.

Semmelweis Egyetem Élettani Intézet, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 37-47.

\*levelező szerző: bur.zsofia@med.semmelweis-univ.hu



# Egyetemi hírek

## HÍREK BUDAPESTRŐL

### Online TDK konferenciája

A járványhelyzetre való tekintettel idén rendhagyó módon, online formában került megrendezésre a Tudományos Diákköri konferencia február 10-12. között. A 35 magyar és 6 nemzetközi szekcióban közel 300 előadást lehetett meghallgatni. A konferencia keretein belül ismertették a rektori pályamunka díjazottjait is. A rendezvény során számos gyógyszerészhallgató ért el kiemelkedő eredményt, amit a Semmelweis Egyetem TDK honlapján lehet megtekinteni. Ezúton is gratulálunk minden résztvevőnek, és további eredményes kutatómunkát kívánunk mindenkinek!

### Lezárult az egyetem oltási programja a fővárosi idősotthonokban

2021. január 9-én kezdődött el a vakcináció a fővárosi szociális intézményekben a Fővárosi Kormányhivatallal közösen. Az oltási kampány keretében közel 10 ezer ott lakó és dolgozó kapta meg február első hetében a Pfizer-BioNTech oltását, aminek második adagját a február 20-ai hétfőig adták be a Semmelweis Egyetem munkatársai.

### Hanzl Lilla gyógyszerészhallgató sportösztöndíja

A Semmelweis Egyetem Csík Ferenc Sportösztöndíj-programjára élsportolói, illetve sportszervezési kategóriában lehetett pályázni. Az élsportolói kategória bronzérmese *Hanzl Lilla Zsófia*, válogatott törvívó, a Gyógyszerésztudományi Kar első évfolyamos hallgatója lett. A kitüntetéshez ezúton is gratulálunk!

### Újabb visszaélések a Semmelweis Egyetem nevével

Februárban ismét visszaéltek a Semmelweis Egyetem két professzorának nevével. *Prof. Merkely Béla* rektor, a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika igazgatójának nevével egy „értisztító és életet meghosszabbító” készítményt reklámoztak, ami azt a megtévesztő látszatot is keltette, hogy az egyetem klinikáján fejlesztették ki. *Holló Péter*, a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika igazgatóhelyettes nevével és fényképével pedig a „szervezetben rejtőzködő élősködők elpusztítására alkalmas” szert kínáltak. A Semmelweis Egyetem mindkét esetben megtette a szükséges lépéseket, az előbbiben már folyik a cég és ügyvezetője elleni büntetőeljárás.

Köteles István

## HÍREK DEBRECENBŐL

### A Gyógyszerészi Kémia Tanszék a koronavírus elleni harcban

A DE-GYTK Gyógyszerészi Kémia Tanszékén olyan antivirális hatású vegyületeket szintetizálnak, melyek akár a COVID-19 ellen is effektívek lehetnek. A tanszék vezetője, *prof. Borbás Anikó* elmondta, hogy a kutatócsoportjuk által kifejlesztett módosításokkal az alapvetően antibakteriális hatással rendelkező hatóanyagok hatásossá tehetők különböző vírusok ellen, a kutatási irány Magyarországon egyedülálló. A módosított antibiotikumok sajátossága, hogy az új antivirális hatás mellett antibakteriális hatékonyságuk is fokozódik, mely szintén kiemelt jelentőségű a COVID-19 megbetegedéssel gyakran együtt járó bak-

teriális felülfertőződés miatt. A Gyógyszerészi Kémia Tanszék 2019 óta együtt működik a Pécsi Tudományegyetem Virologiai Kutatócsoportjával, azzal a céllal, hogy veszélyes kórokozók ellen fejlesszenek ki új hatóanyagokat. 2020 tavaszától a kutatás fókuszába a koronavírus ellen hatásos vegyületek fejlesztése került a Virologiai Nemzeti Laboratórium égisze alatt.

### Tudományos Diákköri Konferencia

2021. február 10-12. között került megrendezése az Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrumának online TDK konferenciája. A résztvevők egészségtudományi, gyógyszerésztudományi, fogorvostudományi, elméleti és klinikai orvostudo-

mányi tagozatokban tartották meg előadásait. A Gyógyszertechnológiai Tanszék több hallgatója is elismerésben részesült: Páll Jázmin I. helyezést, Gál Bernadett II. helyezést ért el a szekciójában, míg Csordás Gréta Patrícia és Kovács Réka különdíjban részesült. A 2020 és 2021 februárjában a helyi TDK konfe-

rencián bemutatott előadások közül a Tudományos Diákköri Tanács választja ki, hogy kik képviselik majd a Debreceni Egyetemet a XXXIV. Országos Tudományos Diákköri Konferencián, mely 2021. április 6-9. között kerül megrendezésre online formában.

Pető Ágota

## HÍREK PÉCSRŐL

### Kiválóan szerepeltek a gyógyszerészhallgatók a 2021.évi TDK Konferencián

Az idei házi TDK Konferencián ismét nagyon színvonalas tudományos előadásokat hallhattunk. Két gyógyszerésztudományi tematikájú szekcióban mutathatták meg az ígéretes hallgatók, hogy milyen kutatási munkába folytak bele a kar adott egységében. A „Gyógyszerhatástan, klinikai gyógyszerészet / *Pharmaceutical sciences I.*” szekcióban Pozsgai Kevin lett az I. helyezett „Gyógyszer- és egészségügyi termék hamisítással kapcsolatos egészségkárosodások azonosítási lehetőségei” című előadásával. A „Gyógyszerkémia, gyógyszeranalitika, farmakognózia, gyógyszertechnológia, gyógyszerfelügyelet / *Pharmaceutical sciences II.*” szekcióban pedig Vörös Annamária kapta az I. díjat „Lidokain analóg antiproliferatív C5-kurkuminoidok szintézise és farmakológiai vizsgálata” című előadásával.

### Nagyobb hangsúlyt fektetnek a gyógyszerészek gazdasági ismereteinek bővítésére

A Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kara a Közgazdaságtudományi Karral közösen álmódta és valósította meg az „Üzleti ismeretek gyógyszerészhallgatóknak” című képzési programot. Ennek célja, hogy a hallgatók a képzésük során olyan gazdasági alapismereteket és marketing szemléletmódot sajátítsanak el, amelyek egy sikeres gyógyszerértékesítési vállalkozás működtetéséhez elengedhetetlenek. A képzés a későbbi karrier során elengedhetetlen kvalitásokkal és tudással vérteti fel a hallgatókat. A gyógyszerészet és gyógyszerellátás valamennyi területén szükség van gazdasági ismeretekre és megfelelő marketingszemléletre. A program célja, hogy a gyógyszerészhallgatók olyan gazdasági részképzésben részesüljenek, amely kettős célt szolgál: az üzleti ismeretek, képességek és készségek elsajátításán túl a közgazdász mesterdiplomára is vágyó gyógyszerészhallgatók számára az üzleti mesterképzésekbe való belépés feltételét képező minimum 30 gazdasági kre-

dit megszerzését is elősegíti. A program az üzleti ismeretek közül kiemelten a pénzügyi-számviteli-adózási és a marketing ismeretekre koncentrálna.

### Nagy érdeklődés a gyógyszerhamisításról szóló továbbképzés iránt

„A gyógyszer- és betegbiztonság XXI. századi kihívásai” című kutatói és szakmai szeminárium felülmúlta a szervezők elvárásait a jelentkezők és a résztvevők tekintetében egyaránt. 157 egyidejű néző követte végig az izgalmas előadásokat, ahol felszólalt prof. Botz Lajos, Fittler András, Ilku Livia, Vida Róbert, Iványi Péter és Feldmann Ádám. A 3 órás tudományos-szakmai előadássorozat előben került közvetítésre a Gyógyszerésztudományi Kar YouTube csatornáján, ahol összesen 471 fő tekintette meg az előadást. A több, mint 200 regisztrált arra enged következtetni, hogy igény van a hasonló jellegű továbbképző programokra, főleg olyanokra, amelyek edukációs céllal a magyar társadalom tudatos gyógyszerhasználatát és gyógyszer-műveltségét hivatottak fejleszteni.

### Március 4.-től újraindul a Gyógyszerésztudományok Fóruma!

A Gyógyszerésztudományok Fórumának szervezői örömmel jelentették be, hogy a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kara, az MTA Pécsi Akadémiai Bizottság Orvosi Tudományok Szakbizottság Gyógyszerészeti Munkabizottsága és a Dékány Miklós Alapítvány újból megszervezi a Gyógyszerésztudományok Fórumát. A 2020/2021. tanév tavaszi szemeszterének tudományos üléseire szeretettel várunk minden érdeklődőt! A közel két hónapos program keretén belül többek között olyan témák kerülnek feldolgozásra, mint például a gyógynövények helye a modern orvoslásban vagy az összehasonlító farmakodinámia és farmakokinetika, illetve hogy mik a kezdeti tapasztalatok a betegre szabott gyógyszerelés kapcsán a PTE-n.

Lokodi Dávid

## HÍREK SZEGEDRŐL

## Mozaikok Szent-Györgyi Albertről

A cikkek szerzője *Tasiné Csúcs Ildikó* az SZTE Klebelsberg Könyvtár könyvtárosa, aki a Nobel-díjas szegedi tudós (1893–1986) életútját közel évtizede kutatja és PhD-értekezését e témából készíti. Eredményeit eddig négy remek, egész oldalas, fényképes cikksorozatban ismertette (*Délmagyarország*, 2021. január 5. és 12., ill. február 2. és 9.).

## SZTE Szabadegyetem: indul az új félév

Az immár 27-ik szemeszterében lévő Szegedi Szabadegyetem tavaszi programjában a 12 kar dékánja, vagy dékánhelyettese tart előadást aktuális kutatási eredményekről. A járványhelyzet miatt az előadások csak online, a Szabadegyetem honlapján lesznek elérhetők (Délmagyarország, 2021. február 15.).

## Szegeden mini pacemakert ültettek be

A világ legmodernebb és legkisebb, kb. 20 mm átmérőjű és 2 gramm súlyú, elektródák nélküli szívritmus-szabályozóját katéteres módszerrel, egyből a szívben helyezték el, vidéken elsőként Szegeden (Délmagyarország, 2021. február 15.).

## Az SZTE öregdiák szervezetének elismerése

A magyar egyetemek alumni-hálózatai között elsőként kapott nemzetközi elismerést a *Graduway*-tól az SZTE Nemzetközi és Közkapcsolati Igazgatóság Alma Mater Szervezete. A „*Mentorálás és Szakmai irányítás területén*” díjat az egyetem három vezető munkatársa vette át (Délmagyarország, 2021. február 1.).

## Karikó Katalin az SZTE díszdoktora lesz

A Szegedi Tudományegyetem díszdoktori címet adományoz *Karikó Katalinnak*, a koronavírus elleni vakcina kifejlesztőjének, az egyetem öregdiákjának. A kutató még kisújszállási diákként részt vett a JATE tehetséggondozó programjában, 1973-ban kezdte meg egyetemi tanulmányait, 1978 és 1982 között az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont munkatársa volt (*Délmagyarország*, 2021. január 27.).

**GYTK Kabay János Szakkollégium**

A Kabay János Szakkollégium – az ország első gyógyszerész szakkollégiuma – az SZTE Gyógyszerésztudományi Karán 2013-ban alakult. Célja az egyetemi oktatás keretein túlmutató szakmai tudásra szomjazó, a leendő gyógyszerészi hivatásuk mellett elkötelezett, érdeklődő és lelkes hallgatók összefogása és közösségééé kovácsolása. A szakkollégiumba két lezárt félév után az jelentkezheth, akinek göngyölt súlyozott tanulmányi átlaga meghaladja a 3,99-et (*Facebook*, 2021. február 4.).

## 2<sup>nd</sup> Symposium of Young Researchers on Pharmacognosy

Az MTA Szegedi Akadémiai Bizottság Gyógyszerésztudományi Szakbizottságának Farmakognózi Munkabizottsága és az SZTE Farmakognózi Intézete fenti címmel 2021. február 4-én előadőülést rendezett. Jegyezte *Rédei Dóra*, a SZAB Gyógyszerésztudományi Szakbizottság Farmakognózi Munkabizottság elnöke és *prof. Hohmann Judit*, az SZTE Farmakognózi Intézet vezetője.

## Fotókat gyűjt az SZTE GYTK

A 2021-es év több tekintetben is fontos a magyar és a szegedi gyógyszerészképzés történetében: (1) *Báthory István* erdélyi fejedelem és lengyel király 1581-ben (440 éve) akadémiát alapított Kolozsvárott, amely az 1872-ben létesített kolozsvári Magyar Királyi Tudományegyetem elődje. Hazánkban akkor – Budapest mellett – Kolozsvárott volt gyógyszerészképzés (jövőre lesz 150 éve); (2) a Nagyszombatban 1635-ben alapított Nagyszombati Egyetemen (*Universitas Tyrnaviae*) 1771-ben kezdődött meg a gyógyszerészképzés (ennek 250 éve); és (3) a trianoni döntés következményeként – 100 éve – 1921-ben indult Szegeden a gyógyszerészek képzése. A centenáriumra a GYTK ünnepi kiadvánnyal készül, amelynek szerkesztését *prof. Révész Piroska* vállalta.

## Elhunyt prof. Fráter Loránd korábbi rektor

A neves radiológus orvosprofesszor, egyetemünk egykori rektora váratlanul elhunyt. 1939-ben Óbesenyőn (Csanád vármegye) született. Egyetemi tanulmányait

1957–1963 között Szegeden végezte. Utána a Szenes professzor által vezetett Radiológiai Klinikára került és végig itt, illetve az azt működtető cégnél dolgozott (még halála előtti utolsó napokban is leletezett). Több külföldi továbbképzésen vett részt és szakorvosi vizsgát tett. 1976-ban védte meg kandidátusi értekezését. 1991-ben, a rendszerváltás után, adjunktusból lett

professzor és a SZOTE rektora (1991–1997). 1996-ig 65 közleményt publikált. A SZOTE vezetőjeként 1991 után számos szakmai testületbe beválasztották és a kitüntetések sorát kapta. Hamvait zártkörű szertartás keretében a Tisza folyó fogadta magába (Délmagyarország, 2021. február 8. és 11.).

prof. emer. Kata Mihály

## JUBILEUMI OKLEVELES GYÓGYSZERÉSZEK SZEGEDEN, 2020-BAN

Gyógyszerési jubileumi diplomák adományozása először 1948-ban és másodszor 1956 őszén, Budapesten történt. Szegeden első alkalommal – még az Egyetem Tanács döntése alapján és postán elküldve – két gyógyszerész 1965 őszén kapta meg aranydiplomáját. Ünnepeyes, azaz nyilvános átadására – gyógyszerészszakosztály keretében, Kedvessy professzor dékánusa idején – először 1969 februárjában került sor.

Az SZTE Gyógyszerésztudományi Kar Tanácsa – 2020. november 26-i ülésén – támogatta összesen 57, azaz 2 rubin, 5 vas, 17 gyémánt és 33 arany jubileumi díszoklevél adományozását (néhányan utóbb kérték) azon gyógyszerészek számára, akik 70, 65, 60, illetve 50 éve – tehát 1950-ben, 1955-ben 1960-ban és 1970-ben – végeztek. A pandémiás helyzet miatt a jubileumi okleveleket postán küldték el.

### Rubindiplomások

**Gergely Judit.** Szegeden 1950-ben szerzett oklevelet, ezt követően az Állattani és Biológiai Intézetben tanársegédként működött. 1954-től a DOTE Gyógyszertani Intézetébe kapott kinevezést. 1958-ban első között avatták *summa cum laude* gyógyszerészdoktorrá. Kandidátusi disszertációját 1965-ben, akadémiai doktori értekezését 1982-ben védte meg, közben szakgyógyszerészi képesítést szerzett, illetve több továbbképzésen vett részt. A szokásos egyetemi karrier során 1990-ben egyetemi tanárrá nevezték ki, 1999 decembere óta *professor emerita*. Tudományos kutatásai főleg az endokrinium és a májfunkciók kapcsolatára irányult. Foglalkozott – többek között – a betablokkolók terápiás hatásával is. Eredményeit rangos hazai és külföldi folyóiratokban 160 közleményben publikálta. Előadásai számos hazai és nemzetközi tudományos rendezvényen voltak. Oktatóként orvos- és gyógyszerészhallgatóknak magyar és angol nyelven tartott előadásokat. Az egészségügyi miniszter farmakológia témakörben szakgyógyszerészek vizs-

gáztatásával bízta meg. Számos jelentős külföldi tudományos bizottság tagja. Munkásságát 15 megtisztelő kitüntetéssel ismerték el. (*Gergely Judith professzor 2020. december 9-én hunyt el, jelen lapszámunkban megemlékező írással tisztelgünk emléke előtt – a szerk.*)

**Várady Mária.** Friss diplomásként – még a gyógyszerárak államosítása előtt – a mezőtúri családi Remény Patikában kezdett dolgozni, majd 1953-ig a Szajoli Gyógyszertár vezetője volt, aztán 1957-ig a törökszentmiklósi Fehérkereszt Gyógyszertárat, később 1986-ig – nyugdíjazásáig – a Kígyó Patikát vezette. Többször részesült vállalati és állami kitüntetésben.

### Vasdiplomások

**Hargitai Vilma Éva.** Féléves államvizsga előtti gyakorlatát Dunakeszin végezte. 1955-ben Szegeden szerzett gyógyszerési oklevelet és Dabason beosztottként kezdett dolgozni. 1957-től Hódmezővásárhelyen, majd a szegedi Kígyó Gyógyszertárban mint beosztott, aztán csoportvezető gyógyszerész működött egészen 1985-ig. Közben szakgyógyszerész és oktató gyógyszerész lett; sok hallgatót készített fel a gyógyszerési hivatásra. 1992-ig pendlizett, akkor ment nyugdíjba. Ezt követően a szegedi Mamba Gyógyszertár és a Vasas-Szent Péter Gyógyszertár alkalmazta. 2004-ben, 75 éves korában végleg nyugdíjba vonult. *Kiváló Munkáért* miniszteri elismerésben részesítették. Ma is tagja az MGYT-nek és a Kamarának.

**Hegedűs Irén Mária.** Esztergomban volt államvizsgás gyakornok és avatása után ott lett beosztott gyógyszerész. 1958-tól Kiskunfélegyházán oktató gyógyszerész és Lábatlanban gyógyszertárvezető volt. 1977 és 1988 között a Szegedi Kórház infúziós laborvezető főgyógyszerészeként dolgozott. Közben akadt ideje három szakvizsgát összegyűjteni. Munkásságát többször elismerték, pl. *Kiváló Munkáért* miniszteri dicséretben is részesítették.

**Kovács Pál.** Diplomája megszerzése után a kesztelyi Főtéri Gyógyszertárban dolgozott, amelynek vezetőjévé 1958-ban kinevezték és 40 éven át e beosztásban dolgozott, közben 1957-től Veszprém megye szakfelügyelője volt. Az OGYI szervezésében gyógyszerismertető munkát végzett és Sopronban gyógyszerhatástanból továbbképző előadásokat tartott. 1969-ben – disszertáció készítésével és megvédésével – gyógyszertechnológiából gyógyszerészdoktor lett. 1998 óta nyugdíjas.

**Sisák Klára.** Avatása után Pécsre kezdett dolgozni, két évvel később Budapestre költözött. Budapesten a Ráday utcai patikában és a Szent Imre Kórház infúziós laboratóriumában működött. 1982-től tíz éven át Székesfehérváron, a Szent György Kórház infúziós laboratóriumát vezette. 1992-től nyugdíjas. – Férje halála óta zárkózottan él. Sokat gondol szegedi egyetemi éveire, kedves tanáraira és évfolyamtársaira.

**Wayer Mária Magdolna.** Kitüntetéses oklevéllel végzett. Már államvizsgásként 1954 júliusától a SZOTE Dávid professzor vezette Gyógyszerészeti – később Gyógyszertechnológiai – Intézetben kezdett dolgozni, aztán gyakornok, tanársegéd és adjunktus lett. Munkáját az akkor szokásos hármas feladat képpezte: oktatás, kutatás és nevelés. 1964-ben doktorált gyógyszertechnológiából és 1973-ban lett szakgyógyszerész. Kandidátusi német nyelvvizsgálója van. 1967-ben újítást és 1985-ben szabadalmat jelentett be. A Gyógyszerészet négyszeres Nívódíjasa. 1986 végétől nyugdíjas, viszont 2000-ig közfoglalmú gyógyszertárakban tovább dolgozott, pl. a Pelikán Gyógyszertár személyi jogos vezetője volt. „Oktató és nevelő munkáért” több kitüntetést kapott.

### Gyémántdiplomások

**Csende Ferenc József.** Kitüntetéses oklevele megszerzése után pályafutását Hajdúnánás közfoglalmú gyógyszertárban kezdte, s hamarosan a gyógyszertár vezetője lett. Munkáját 1974-től Tiszavasváriban, az Alkaloida Vegyészeti Gyár Farmakológiai Osztályán folytatta. Szakvizsgálója letétele után osztályvezetőként számos gyógyszer vizsgálatában vett részt, pl. a Kálium-R tabletta kifejlesztésében, illetve néhány szabadalom kidolgozásában. Szoros munkakapcsolatot alakított ki a Debreceni Egyetem Hatástani Intézetével. Felkérték a Biogal Gyógyszergyár Farmakológiai Osztályának megszervezésére. Néhány év múlva Debrecenben a Széchenyi utcai nagy gyógyszertárban lett vezetőhelyettes. 1989-ben Tiszavasváriban

Arany Kereszt néven magángyógyszertárat alapított, amelynek 2006-ig vezetője volt. Részes egy ipari kézvédő krém kidolgozásának és a Dr. Milesz termékcsalád kifejlesztésének. 1997-ben Tiszavasvári városért kitüntetésben részesítették.

**Cserhádi Anna.** Győrben volt államvizsgás gyakorlaton. Oklevele átvétele után már négy hónappal a Nyúli Gyógyszertár vezetője lett. Ott töltött 6 év alatt 15 kezdő gyógyszerári asszisztentst vezetett be a patika csodálatos világába, akik közül később többen gyógyszerészek lettek. Férjhez ment és két gyermeke született. 1970-ben Győrben az új Rendelőintézet melletti gyógyszertárat ő rendezte be és 1992 elején innen ment nyugdíjba. Közben szakvizsgát tett és számos szakmai elismerés tulajdonosa lett. 1989-ben a Magyar Gyógyszerész Kamara alapító tagja volt.

**Csongor György Boldizsár.** Édesapja a zalai Türend volt gyógyszerész, a Rákosi rendszerben innen került 1954-ben a szegedi Gyógyszerész Szakra (1957-ben elítélték). Két év kötelező szakmai gyakorlat után, 1962-ben Dunaújvárosban beosztott gyógyszerész lett, még orvostanhallgató feleségével ott telepedtek le. A patikai munka mellett külső munkatársként dolgozott a Dunaújvárosi Hírlapnak. A lap főszerkesztője által 1971-ben felkínált főállást elfogadta. 1973-ban újságíró oklevelet is szerzett. Újságírói sikerének tekinti az egyik környezetkárosító nagyberuházás eredményes megghiúsítását, egy 4 hektáros erdő telepítését a városban belül és a dunaújvárosi Duna-hídról szóló döntés érdemleges elősegítését.

**Csuka Zsófia.** Az egyetem elvégzése után Hajdúnánás egyik gyógyszertárában helyezkedett el. Vöröskeresztes vradófelelősként igen aktívan működött. 1974-től Tiszavasváriban, az Alkaloida Vegyészeti Gyár Analitikai Osztályára került. Néhány évvel később a hajdúnánási Orvosi Rendelőintézet laboratóriumában folytatta munkáját, 1980-ig. Közben sikeres szakvizsgát tett és – miután beköltöztek Debrecenbe – a Kenézy Gyula megyei Kórház Gyógyszertárában dolgozott nyugdíjazásáig, 1991-ig. Feladata volt a kórházi osztályok gyógyszerkészítményekkel történő folyamatos ellátása és gyógyszerismertető előadások tartása. Nyugdíjazása után férjét magángyógyszertári munkájában még 15 éven át segítette. Egészségügyi Miniszeri dicséretben részesült.

**Fábián Éva.** Államvizsga előtti gyakorlatát a nagyszénási gyógyszertárban töltötte, aztán 2 évig beosztott gyógyszerész volt Hódmezővásárhelyen a Kosuth téri Patikában. 1963-tól a 13/7-es gyógyszertár vezetője lett. 1978-ban előbb városi, majd területi fő-

gyógyszerésznek nevezték ki. Szakgyógyszerészi bizonyítványt is szerzett. 1993-tól nyugdíjas és még tíz éven át vezette a vásárhelyi Dominó Gyógyszertárat. Az egészségügyi miniszter „Kiváló Munkáért” kitüntetésben részesítette.

**Frank Mihály.** Végzés után 2 évig Petőfibányán (Heves megye) beosztottként, majd 1971-ig Elek községben (Békés megye) gyógyszertárvezetőként dolgozott. Családjával került Győr-Moson-Sopron megyébe. Rövid ideig beosztott, majd 1972 nyarától a csornai 5/24-es gyógyszertárban vezető volt. Szakvizsgát is szerzett. 1992-ben családjával Fehér Holló néven gyógyszertárat alapítottak. Ennek irányítását nyugdíjazásáig végezte, akkor a személyi jogot lánya vette át. Gazdag tapasztalatait a szakgyógyszerészképzésben hasznosította. Tagja az MGYT-nek és a Kamarának. Büszke családjára: gyógyszerész lányára, orvos fiára, menyére és két gyógyszerész unokájára.

**Guba Julianna** (Frank Mihályné). Végzése után 2 évig Petőfibányán (Heves megye), majd 1971-ig Elek községben (Békés megye) beosztottként dolgozott. Családjával került Győr-Moson-Sopron megyébe. 1972 nyarától a csornai 5/24-es gyógyszertárban nyugdíjazásáig dolgozott. Sokszor erején felül látott el ügyeletes szolgálatot. 1974-től 15 éven át a Csornai Városi Kórház Gyógyszertárában másodállásban alkalmazták. Szakvizsgát is szerzett. 1992-ben családjával Fehér Holló néven gyógyszertárat alapítottak. Tapasztalatait államvizsgás hallgatók és asszisztensek oktatásában hasznosította. Megalakulása óta tagja a Kamarának. Munkásságát a Kamara megyei szervezete *Arany Kehely Díjjal* ismerte el. Büszke családjára: gyógyszerész lányára, orvos fiára, menyére és két gyógyszerész unokájára.

**Horváth László,** aki nyugalomba vonulásáig becsülettel dolgozott.

**Jeges Sarolta.** Oklevele megszerzése után az egyik békéscsabai gyógyszertárban dolgozott mint beosztott, majd 1980-tól vezetőként. Számos továbbképzésen vett részt és szakgyógyszerész képesítést is szerzett. 1992-ben lett nyugdíjas, ám 1999-ig a békéscsabai kórház közforgalmú gyógyszertárában tovább dolgozott. Több kitüntetést kapott. Két fia van, mindkettő főorvos.

**Klinkó Anna.** Államvizsgálója után Salgótarján legnagyobb gyógyszertárába, majd Pásztóra került, ahol pendlizést vállalt. 1968-tól Jászberény szintén legnagyobb patikájában dolgozott és tovább pendlizett. 36 éven át Jászfelsőszentgyörgyön gyógyszertárvezető volt és 1991-től nyugdíjas. 1995-ben privatizált és

2004-ben Jászberénybe költözött, ahol a gyógyszertár vezetőhelyettese lett és ott dolgozik ma is. 11 éven át vöröskeresztes titkár volt. Szakmai és társadalmi munkásságáért több középszintű és egy miniszteri kitüntetést kapott. Szeret utazni; járt mind az öt világrészen, újabban csak luxushajó utakra vállalkozik.

**Krucsó Eszter.** Végzése után 1974-ig Gyomán volt beosztott gyógyszerész. Utána 1992-ig Ebesen (Hajdú-Bihar megye) gyógyszertárvezetőként működött. Azóta nyugdíjas.

**Kulcsár Sándor Gábor.** 1960 és 1963 között pendlítő gyógyszerész volt Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében, majd 1965-ig – Érd telephellyel – Pest megyében pendlizett. 1965-ben az Egyesült Államokba került, ahol az *University of Minnesota* egyetemen 1971-ben gyógyszerészi kémiából MS diplomát szerzett. Utána a *Richardson-Vick Gyógyszergyár* kutató intézetében dolgozott. Néhány év után Philadelphiában a *Main Line Health* munkatársa volt. 2003-ban vonult nyugdíjba.

**Molnár Julianna Ilona.** Államvizsgás gyakorlatát Hódmezővásárhelyen teljesítette és gyógyszerészi tevékenységét is ott kezdte. 1962-ben a tabáni gyógyszertárban lett vezető, majd 1972-ig a füldeáki patikát vezette. Akkor visszatért Hódmezővásárhelyre, ahol – 1991-es nyugdíjazásáig – a Kossuth téri Gyógyszertárban csoportvezetőként dolgozott.

**Pfundtner Etelka** (Papp Ferencné). Diplomája megszerzése után 4 éven át Gyöngyösön, majd 52 évig Faddon (Tolna megye) dolgozott, ebből 37 esztendőn át, mint gyógyszertárvezető. Az utolsó 20 évben vállalkozóként egyedül vezette a patikát. Napjainkban is benéz a gyógyszertárba, tanácsaival segíti a munkát és ha kell, receptúrázik. Két gyermeke közül egyik gyógyszerész, a másik orvos lett. Hat unokájából ketto patikus, így a családi vállalkozásban hat gyógyszerész családtag dolgozik.

**Simon Lajos.** Diplomája megszerzését követően 1963-ig a Gyógynövény- és Drogismereti Intézetben, majd 2002-ig a Gyógyszerkémiai Intézetben mint tanársegéd, adjunktus és docens működött. 1966-ban gyógyszerészdoktor, aztán szakgyógyszerész lett. 1971 és 1974 között aspiráns volt a Pécsi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézetében és 1977-ben az Akadémián megvédte kandidátusi értekezése téziseit. Tudományos munkássága akkor nagyon korszerű volt: a kémiai szerkezet és a farmakológiai hatás összefüggéseinek tanulmányozása (spazmolitikumok és görcskeltők), valamint nitrogén-, kén- és oxigéntartalmú heterociklusok vizsgálata és peptidek

szintézise. 1986-tól egyéves, majd – 1990 és 1998 között – 6 alkalommal 3-4 hónapos tanulmányúton volt az USA-ban (San Diego) a *Salk Intézet*ben, ahol bekapcsolódott a peptidkémiai kutatásokba. Több 3-4 hetes tanulmányúton vett részt európai egyetemeken. Az oktatásban gyakorlat-, szeminárium-, doktorandusz- és diplomamunka-vezető, illetve vizsgáztató volt a magyar és az angol nyelvű gyógyszerészképzésben és továbbképzésben. Magyar és angol nyelvű jegyzeteket és oktatási segédanyagokat írt. – Több ciklusban a Kari és az Egyetemi Tanács tagja volt. 1988-tól a GYTK dékánhelyettese és 1990-1991-ben ügyvezető dékánja. Az MGYT tagja, amelynek 2 ciklusban alelnöke, majd a Felügyelő Bizottság elnöke volt. Alapításától tagja a Magyar Gyógyszerész Kamarának. Felesége, egyik lánya, veje és unokája szintén gyógyszerész.

**Szabó Julianna.** A végzése utáni kötelező gyakorlatát Nyíregyházán töltötte, majd 2 évre Nyírbátorba került. Ezután rövid ideig Debrecenben helyezkedett el, aztán Vámspércsen dolgozott, előbb gyógyszer-tárvezető-helyettesként, majd vezetőként, egészen nyugdíjazásáig. Férje nyugalmazott városi főállatorvos, fia orvoskutató és lánya vegyész; 2 unokája van.

**Szűcs Mária Magdolna.** Három faluban töltött közel egyéves hányattatás után került vissza Szegedre. A következő éveket a város két nagy gyógyszertárában – az SZTK és a Kossuth Gyógyszertárban, jó kollégák és igényes szakmai környezetben – töltötte. Nyugdíjazása után magán gyógyszer-nagykereskedelmet vezetett, majd patikában helyettesített. Élete alakulását a beteg emberek iránti segíteni akarás határozta meg. Orvos férjével két fiú gyermeküket kiegyensúlyozottan nevelték, akik ma már jó nevű orvosok. Gazdag, élménydús, missziós munkával tarkított élet áll mögötte.

### Aranydiplomások

**Arató Ágnes.** Pályáját beosztott gyógyszerészként Pécsen kezdte. 1963-ban szakfelügyelői vizsgát tett. Előbb analitikus gyógyszerész, majd 1969-től szakfelügyelői teendőket látott el. 1973-ban gyógyszer-ellenőrzési szakgyógyszerész képzést és 1969-ben Szegeden doktorátust szerzett. 1981-ben a Baranya megyei Tanács Gyógyszertári Központ igazgatójának nevezték ki, onnan 1995-ben ment nyugdíjba. 1984-ben a szegedi GYTK Kari Tanácsának rendes tagjává választották, s e testület munkájában 1991-ig vett részt. 2005-ig tagja volt a Szegedi Gyógyszerészképzés Fejlesztéséért Alapítvány kuratóriumának.

**Balogh Éva Mária.** Államvizsga után munkáját Gödöllőn, nagy forgalmú járási gyógyszertárban kezdte, ahol igen mozgalmas volt az élet, s ahol megtanult pontosan és gyorsan dolgozni. Gyermeke születése után Komáromba költöztek, ott eleinte beosztottként dolgozott, majd 1983-ban szakvizsgát tett. 1986-tól a csatolt Szőny városrész gyógyszertárának vezetője lett. A privatizáció során a patikát megvették, s annak 2017-ig személyi jogosa volt, akkor a stafétát lányának adta át. Idén tavaszig vitte a szomszédos Almásfüzitő főgyógyszertárát.

**Balogh Irén Ottilia.** 1970 és 1990 között Kiskunmajsán volt beosztott, vezetőhelyettes, majd gyógyszer-tárvezető. Közben szakvizsgát tett. 1991 tavaszán családi összefogással Kiskunmajsán megnyitották az ország ötvenedik magángyógyszertárát, a Kígyó Patikát. Nyugdíj mellett még segédkezik, ám már a lánya a vezető. Munkájáért 1982-ben *Miniszeri Dicséretet* elismerést kapott.

**Czene Zoltán.** 1963 és 1965 között laboránsként dolgozott a Csongrád megyei Gyógyszertári Központban. Szegeden 1970-ben kapott gyógyszerész oklevelet. Pályáját az első 5 évben helyettesítő gyógyszerészként kezdte a megyében. 1975-1983 között a Balástyai Gyógyszertár vezetője volt. Közben szakgyógyszerész képzést is szerzett. Aztán 1996-ig a Kálvária téri, a Petőfi Sándor sugárúti, ill. az Alsóvárosi Gyógyszertárát vezette. A privatizáció során 1996 januárjától a Czene és Fia Bt. működtetésben az Alsóvárosi Gyógyszertár személyi jogos vezetője volt. 2016 végén nyugdíjba vonult. 1983-ban *Kiváló Munkáért* kitüntetést kapott.

**Csete Éva Etel.** Pályafutását Mezőhegyesen kezdte. Néhány hónap után Orosháza egyik nagy forgalmú ügyeletes gyógyszertárába került. Közben gyermekei születettek. 1978-ban beosztott gyógyszerészként újra dolgozni kezdett, néhány év után gyógyszertár-vezetőhelyettes lett. Férje 1997-ben meghalt. A következő évben – élve a lehetőséggel – 55 évesen nyugdíjba vonult. Nyugdíjasként még 2003-ig dolgozott; segítette a fiúkat. Lelkiismeretes munkáját a megyében többször elismerték. Három unokától körülvéve békés, kiegyensúlyozott éveket él.

**Dénes Balázs Ádám.** 1976-ig az Országos Munkaegészségügyi Intézet (Budapest) és a Nehézvegyipari Kutatóintézet (Veszprém) farmakológus, toxikológus munkatársa volt. Közben ledoktorált. 1977-től tíz éven át a Düsseldorf Egyetem Farmakológiai Intézet munkatársaként dolgozott; kutatási területe antidepresszív szerek hatásai a szívre és a keringésre.

1983-ban a Német Farmakológiai Társaság szakfarmakológussá nevezte ki. 1987-ben a Düsseldorf Egyetemen orvosi diplomát szerzett. 1987-1989 között a *Hoechst AG Frankfurt* klinikai farmakológusa. Később dermatológia és allergológia szakvizsgát tett. 1993–2020 között saját rendelőjében praktizáló dermatológus és allergológus, Wuppertalban.

**Faludi Zsuzsanna.** Végzés után pályafutását Tolna megyében, szülőfalujában, Gyöngyösön kezdte. Néhány év után Kölesden gyógyszertárvezető lett, ahol családjával együtt 40 évet töltött. 1996-ban elsőként privatizálta a gyógyszertárat, amely akkor kis patika volt, most – két fiókatikával – közepes forgalmúnak mondható. Aktív gyógyszerési pályafutását 2018 végén fejezte be.

**Fehér Klára Ágnes.** 1970 és 1974 között beosztott gyógyszerész volt Sófokon, aztán gyógyszertárvezető lett Pest megyében, 1977-től a fővárosban dolgozott. 1990-től a II. kerület főgyógyszerésze és a Szent Margit Gyógyszertár (Frankel L. u. 22.) vezetője. 1996-tól ugyanezen gyógyszertár személyi jogos gyógyszerésze, gyógyszertárvezető, 82%-ban tulajdonos. Két szakgyógyszerészi, oktató gyógyszerészi és szakfelügyelői képesítése van. A Novodata rendszer indulásánál országos oktatást végzett. 2002 és 2006 között a Magyar Gyógyszerészi Kamara budapesti elnöke volt.

**Fellinger Éva Terézia.** Diplomája megszerzése után Gyulán, az Aranykereszt Gyógyszertárban kezdett dolgozni. Azután a Gyulai megyei Kórházban előbb beosztottként, majd vezetőhelyettesként működött. 1983-tól a szegedi Dugonics Gyógyszertár vezetője volt. 2004-ben nyugdíjba vonult.

**Gémes Rozália.** Avatása után Kecskemétre került és Bács-Kiskun megyében helyettesítő gyógyszerész lett. Így került Dunavécsére, ahol 1983-ig dolgozott. A következő évben Paksra költöztek, ott a lakótelepen épült gyógyszertárban kapott állást és személyi jogos gyógyszerészként jelenleg is ott dolgozik. 1981-ben szakvizsgát tett.

**Gonda János József.** Az egyetem elvégzése után Nógrád megyébe, Rétságára került, majd Salgótarjánban lett gyógyszertárvezető. 1975-től mint az Egészségügyi Szakszervezet megyei titkára dolgozott. 1986-tól az Egészségügyi Minisztérium főosztályvezetőjeként az Állami Egészségügyi Tartalékkészlet működtetéséért – mint az Igazgatóság igazgatója – volt felelős. 1996-tól – jelenleg is – személyi jogos gyógyszerészként dolgozik. Közben a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Katasztrófa Orvostani Intézet adjunktusaként oktatott. 2010 és 2014 között minőségbiztosító gyógyszerész mű-

ködött. Négy gyermeket nevelt; legnagyobb lánya Amerikában vezető informatikus, fiatalabb lányuk szakorvos, nagyobbik fia mérnök informatikus egyetemista és kisebbik fiuk jogi egyetemre jár.

**Gyimesi Zsófia.** Végzés után néhány hónapig Siklósra, majd Pécsre dolgozott (1974-1979 között két gyermekével GYES-en volt). Visszatérve 1993-ig Pécsváradon működött a Szent István Patikában, ahol beosztott gyógyszerészként igyekezett a hozzá fordulóknak segítségére lenni. 1981-ben szakvizsgát tett. 1993 augusztusában – családi támogatással – Pécsváradon Szentháromság Patika néven magángyógyszertárat alapított, amelynek személyi jogos vezetője lett, s nyugdíjasként máig is az. A Magyar Gyógyszerészi Kamarának megalakulása óta tagja, megyei elnökként és két cikluson keresztül az Országos Elnökség tagjaként is igyekezett hívatását és a gyógyszerészek érdekeit szolgálni.

**Horgosi Julianna.** Államvizsgálója után Budapesten beosztott gyógyszerész, aztán 1973-tól Fejér megyében, Sárbogárdon beosztott és patikavezető gyógyszerész volt, majd 1977-ben transfúziológus szakgyógyszerész lett és a Dunaújvárosi Kórház Vértranszfúziós Állomás vezetőhelyettesévé nevezték ki. Az 1995-ös privatizációt követően alkalmazott gyógyszerészként ismét a patikai munkát választotta, aztán 2016-ig helyettesítő gyógyszerész volt. Azóta nyugdíjas.

**Kapitány István.** 1970–1971-ben beosztott gyógyszerész, majd 1974-ig Jász-Nagykun-Szolnok megye területén változó munkahelyű gyógyszertárvezető volt. 1978-ban *Kedvessy* professzor irányításával *summa cum laude* minősítéssel gyógyszerészdoktor, aztán szakgyógyszerész lett. Oxfordban *Polytechnic Certificate* minősítést szerzett. 1978-ban lett a Szolnok megyei Tanács Gyógyszertári Központ igazgatója, 1992-től a Pharmasol Gyógyszernagykereskedelmi és Gyógyszergyártó Rt. vezérigazgatója. E munkakörében fejlesztette a megye gyógyszertárait, új patikákat létesített és a Vállalat Galenusi laboratóriumában 1500 m<sup>2</sup>-en GMP-szintű középüzemi gyógyszergyártást alapított, ahol – az OGYI 1993-as auditálása után, országunkban egyetlen helyen, a steril gyógyszerformák kivételével – az Ipari Minisztériumtól valamilyen gyógyszerforma gyártására engedélyt kapott. Magyarországon öt gyógyszerkészítményt törzskönyveztetett. Nyugat-európai országokból korszerű körforgós tablettázógépeket, automata kapszulatöltőket, fluidizációs berendezéseket stb. szereztek be. Évi 360 millió tablettát gyártottak. A privatizáció során a Pharmasol Rt. a Béres Rt. tulajdonába került.



**Kiss Lóránt Tamás.** Győr-Sopron megyében, a szabadhegyi patikában kezdett dolgozni. Egy év múlva változó munkahelyű gyógyszerértárvezető, aztán leltárbrigádvezető lett és szakvizsgát is tett, 1984-ben gyógyszergazdálkodási osztályvezetői megbízást kapott. 1993-ban létrehozták a Dunapharma Gyógyszernagykereskedelmi Kft.-t, ahol ügyvezető igazgató volt, s amelyet a PHOENIX Pharma Zrt. 1998-ban megvásárolt. 2014-ig a PHOENIX Pharma Zrt. beszerzőjeként dolgozott.

**Kovács Ilona.** Először Pécsen, majd Komlón dolgozott beosztott gyógyszerészként. 1974-ben elnyerte a hosszúhetényi gyógyszerértár vezetői állását, amelynek 1996-ban a tulajdonosa lett, amit nyugdíjazásáig, 2013 végéig egyedül működtetett. Közben szakgyógyszerészi képzést is szerzett.

**Kraszko Károly.** Előbb Békés megyében volt közforgalmú gyógyszerész, aztán helyettesítő gyógyszerész Hajdú-Bihar megyében és mikrobiológiai laboratóriumvezető Debrecenben (Medicor). Mikrobiológus-analitikus gyógyszerész, majd megyei főgyógyszerész lett Bács-Kiskun megyében és a rendszerváltást követően tisztifőgyógyszerész kinevezést kapott (az országban egyetlenként a korábbi megyei főgyógyszerészek közül)! Időszakosan országos tisztifőgyógyszerész-helyettesi feladatokat is ellátott. 1979-ben *summa cum laude* minősítéssel doktorált. Hat szakvizsgával rendelkezik és elvégezte a Közgazdaságtudományi Egyetemet. A megye szakmai közéletében kiemelkedően aktívan vett részt. Munkásságát számos igen jelentős kitüntetéssel ismerték el.

**Kun Amália.** 1970 után 19 éven át dolgozott Jászberényben és Jászapátiban, előbb beosztott, később vezető gyógyszerészi állásban. Szakvizsgát is tett. 1988-tól a jászberényi Szent Erzsébet Kórház intézeti főgyógyszerésze lett. 1996-ban privatizálta azt a jászberényi gyógyszerértárat, ahol pályáját kezdte és 70 éves koráig ott dolgozott. 2020 januárjáig az egyik Patika Plusz gyógyszerértárban működött. Pályájának legszebb időszaka a kórházban főgyógyszerészként töltött évek voltak. Munkáját kitartó szorgalommal, a szakma iránti alázattal, a betegek iránti szeretettel és megértéssel végezte. Kitüntetésben nem részesült. Számára kitüntetés a betegek máig tartó bizalma, tisztelete, szeretete és megbecsülése. Ha választana, ismét gyógyszerész lenne. Két fia van, akik látták küzdelmes szakmai életútját, s nem követték pályáját.

**Lipták Margit.** Végzése után Kiskunfélegyházán az ügyeletes gyógyszerértárban kezdett dolgozni, aztán Szegeden 20 éven át folytatta a II-es kórház gyógy-

szerértárban, ahol infúziós labor is működött. A Gyógyszer technológiai Intézetben végzett kísérletei alapján disszertációt készített és gyógyszerész doktori értekezését 1977-ben megvédte. Nyugdíjba vonulásáig két szegedi magángyógyszerértárban dolgozott.

**Mohácsi Anna Erzsébet** (nem küldött beszámolót).

**Molnár Margit.** Államvizsga után 1 évig Nagykanizsán nagy forgalmú gyógyszerértárban dolgozott, majd 15 éven át Murakeresztúron egy kis forgalmú gyógyszerértár vezetője volt. Ezután beosztott gyógyszerészként 14 évet Pécsen töltött. 1999 és 2012 között Baranya megye területén vállalt helyettesítést.

**Nagy Mária Verona.** Egyetemi tanulmányai után 1992 májusáig Jászberényben beosztott gyógyszerészként dolgozott. Attól kezdve nyugdíjazásáig (2002) a jászberényi Kossuth Gyógyszerértár személyi jogos vezetője volt, azonban mint nyugdíjas beosztottként tovább működött 2018 novemberéig. Szakgyógyszerészi képzést szintén szerzett. *Kiváló Dolgozó kitüntetésben* és *Miniszeri Dicséret* elismerésben részesült.

**Nemes Mária.** Államvizsga után itthon és Németországban beosztott gyógyszerészként, később közforgalmú és intézeti gyógyszerértár vezetőjeként dolgozott. Az Egészségügyi Minisztérium Számítástechnikai és Informatikai Központja tudományos főmunkatársa volt. A társadalombiztosítás, egészségbiztosítás megyei, aztán országos szintjén ellenőrző főgyógyszerész, osztályvezető-helyettes, osztályvezető és főosztályvezető-helyettes volt, majd az Egészségügyi, később Népjóléti Minisztérium Gyógyszerügyi Főosztályának vezetőjeként dolgozott. Több továbbképzésen vett részt, három szakvizsgája, illetve angol és német nyelvből nyelvvizsgája van. Doktori disszertációját Németországban *summa cum laude* eredménnyel védte meg. Munkája során számos kitüntetésben részesült. 42 év munkaviszony után kérte nyugdíjazását.

**Német Etelka.** Államvizsgás gyakorlatát Egerben, a Dobó téri gyógyszerértárban töltötte és végzése után is odakerült, aztán ott 16 éven át beosztott, csoportvezető gyógyszerész, majd helyettes munkakörben dolgozott. Jó szívvel emlékszik ezekre az időkre; az még igazi gyógyszerészi munka volt. Az akkori igazgató kifejezett kérésére 4 évig személyzeti vezető lett. 1990-ben elnyerte a Csebokszári lakótelep gyógyszerértárának vezetői állását. A privatizáció során sikerült megvásárolniuk, jelenleg is a Korall Patika 51%-os tulajdonosa és vezetője. 1972-ben férjhez ment, két lányuk született, mindketten Budapesten élnek. Férje néhány éve elhunyt, így mindennapjai értelmét gyermekei és munkája adja.

**Ó Szabó Julianna.** Diplomája megszerzése után szülővárosában, Hajdúböszörményben, a 16/40-es gyógyszertárban beosztott gyógyszerészként helyezkedett el. 1979-ben a város másik patikájába gyógyszer-tárvezetői kinevezést kapott. Szakgyógyszerészi képesítést is szerzett. 1991-ben – Arany Sas Patika néven – létrehozta a város első magángyógyszertárát és nyugdíjba vonulásáig ott dolgozott. *Kiváló Munkáért* miniszteri kitüntetésben részesítették és munkásságát a város önkormányzata is elismerte. Külön öröm számára, hogy az általa alapított gyógyszertárat lánya és gyógyszerész veje viszi tovább.

**Rattay Margit.** Államvizsga után Győrben kezdett dolgozni (mivel Szegeden nem tudott elhelyezkedni). Fél év után – a szegedi Kígyó Patika vezetőjének kifejezett kérésére – visszakérült szülővárosába, ahol 8 évig dolgozott. Közben doktori disszertációján dolgozott a Gyógynövény- és Drogismereti Intézetben. Szakgyógyszerész vizsgát is tett. Gyógyszerész férjével a sándorfalvi gyógyszertárban kaptak lehetőséget, amelynek vezetője volt és amelyet közös erővel fejlesztettek. 1995-ben megvették a patikát, annak személyi jogos vezetője lett, s családi tulajdonban azóta is Fagyöngy Patika néven üzemel. Nyugdíjasként jelenleg itt dolgozik, mivel személyi jogát átadta fiának. A szegedi Karral kitűnő kapcsolatot alakított ki. Munkáját mindvégig hivatásának tekintette, számára most is a betegek segítése és gyógyítása a legfontosabb. Munkásságát 2010-ben Sándorfalva Önkormányzata „Egészségért” kitüntető cím adományozásával köszönte meg.

**Sáfár Mária.** Egyetemi tanulmányai után Pécsre került; hamarosan előbb Szigetvárra, majd Hímesházára küldték helyettesíteni. Aztán visszajutott Pécsre, a bányászok lakta városrészbe, ahol állandó éjszakai ügyeletet kellett tartani. Közben Pécs-Kertvárosban megépült az új gyógyszertár, ahová – szakvizsga letételét vállalva (1981) – felvették. Gyógyszertárvezető-helyettesként állandó ügyeletes patikába került. Mint nyugdíjas tovább dolgozott; egyetemi hallgatókat és rezidenseket oktatott.

**Sánta Lídia.** 1969-ben és 1970-ben Tolnán, a mai Salvia Gyógyszertárban dolgozott. 1975-től – most is – a Tilia Gyógyszertár személyi jogos vezetője. Továbbképzéseken rendszeresen részt vett és szakvizsgája is van.

**Sárdi Edit Mária.** Végzése után három hónapig Kaposváron dolgozott. 1970 augusztusában Németországba került, ahol 1972 nyarán különbözeti vizsgát tett. Utána gyógyszerészként dolgozott, majd 1984-ben megnyitotta gyógyszertárát (12 beosztottja volt). 1996-ban – családi okok miatt – eladta és újat nyitott Magdeburg (NDK) közelében. 2017-ben ettől is megvált, de munkáját nem képes abbahagyni és beosztottként ma is dolgozik.

**Sinka Viola.** Szabolcs-Szatmár megyében volt államvizsgás gyakorlaton és végzése után oda került vissza. Csengerben előbb állami beosztott gyógyszerész, majd gyógyszertárvezető lett. Szakgyógyszerészi vizsgát szerzett. Betegsége miatt hamarosan nyugdíjba került. Azóta is Csengerben él. Férje állatorvos, két fiuk született.

**Szűcs Katalin.** Végzése után Kiskunhalason volt beosztott gyógyszerész, majd 1972 és 1976 között vas megyei patikákban gyógyszertárvezető. 1976-ban került Adonyba (Fejér megye), ahol szintén gyógyszertárvezetőként működött. Ezt a patikát 1996 nyarán privatizálta és személyi jogos gyógyszerész lett. 2018 őszén nyugdíjba vonult.

**Thurzó Ferenc.** Végzése után öt éven át helyettesítő gyógyszerészként dolgozott Csongrád megyében. 1975-től 1985-ig a deszki gyógyszertárát vezette, párhuzamosan a helyi Tüdőgyógyintézet patikájának gyógyszerészi teendőit is ellátta. 1985-ben gyógyszertárvezetőnek hazakerült Kiskundorozsmára. A privatizáció során Kiskundorozsmán és Zsombón egy-egy gyógyszertárát alapított. Szeged város számos egészségügyi szervezete létesítésének tevékeny kezdeményezője és résztvevője volt.

**Zámori Ágnes.** 1976-ig Szombathelyen, majd 1985-ig Kaposváron volt beosztott gyógyszerész. 1990-ig utilizációs csoportvezetőként és megyei gyógyszerismertetőként működött. Közben szakvizsgát tett. 1990 és 1995 között a Sanovita Gyógyszernagykereskedelmi Rt. kereskedelmi osztályvezetője volt. Aztán 2005-ig – nyugdíjba vonulásáig – az Rt. Marketing és Kereskedelmi igazgatójaként dolgozott. Három egészen magas rangú elismerésben részesült.

A beküldött közlések alapján összeállította:

prof. emer. Kata Mihály



# Hírek a nagyvilágból

Bozó Tamás (BT), Budai Marianna (BM)

## MOBILAPPLIKÁCIÓK – A MENTÁLIS EGÉSZSÉGET SZOLGÁLÓ ALKALMAZÁSOK

Az okoseszközökre telepíthető egészségügyi alkalmazások fejlesztése rohamléptekben halad előre. A krónikus állapotokat monitorozó alkalmazások, az emlékeztető alkalmazások, az egészségügyi oktatási szoftverek és a különféle prevenciós célokat szolgáló digitális eszközök iránti igény és kereslet évről évre nő. Mindez fokozottan igaz a mentális egészséggel kapcsolatos alkalmazásokra, amelyeknek hatalmas lendületet adott 2020-ban a koronavírus pandémia. A felhasználóbarát és a digitális platformok közötti átjárhatóságot biztosító alkalmazások változatos igényeket elégítenek ki. A világjárvány jelentette stressz miatt előtérbe kerültek az alvászavarok, a táplálkozási zavarok és a különféle függőségek, illetve a már eleve mentális zavarokkal küzdők nagy eséllyel az állapotuk romlásával szembesültek; számos applikáció ezekre a problémákra adott válaszként született meg.

A mentális egészséggel kapcsolatos applikációk 24/7 jelleggel biztosíthatnak hozzáférést mentális egészséggel/zavarokkal kapcsolatos naprakész információkhoz. Az éjjel-nappal elérhető kommunikációs szolgáltatásokat kínáló telemedicina alkalmazások fokozzák a beteg és a szolgáltató közti kommunikációt, aminek kiemelt jelentősége van sürgősségi esetekben, illetve azoknál a pácienseknél, akik a nagy földrajzi távolság miatt nem tudnak személyesen a terápiás üléseken/találkozásokon részt venni. Továbbá, több applikáció önellenőrzésre sarkall és ösztönzi az egészségfejlesztést. Ennek részeként a betegek nyo-

mon követhetik állapotukat, hangulatuk vagy éppen szorongásuk hullámzásait, relaxációs technikákat sajátíthatnak el, vagy – a gyógyszerbevitelre emlékeztető funkciónak köszönhetően – nagyobb adherenciát érhetnek el.

2020 legnépszerűbb applikációi között vannak olyanok, amik a kényszerbetegek számára nyújtanak segítséget a szorongásuk okának kiderítésében. Népszerű az a poszttraumás stressz szindrómásoknak tervezett alkalmazás, ami megtanítja az érintetteket a stresszes helyzetek megfelelő légzési technikákkal való kezelésére. Más alkalmazások a skizofréniában szenvedőknek segítenek kihívást jelentő célokat kitűzni és elérni. Ismertek a táplálkozási zavarokkal küzdőknél használható, egészséges táplálkozási szokások megtanítására alkalmas appok és jelen vannak a kínálatban a függőségekről való leszokási folyamat-hoz támogatást nyújtó applikációk.

Hangsúlyozandó, hogy ideális esetben a különféle applikációk a szakemberrel végzett személyes terápia kiegészítői, nem pedig helyettesítői. A kizárólag appokra való hagyatkozás a megfelelő pszichológiai/pszichiátriai ellátás túl későn történő igénybeviteléhez, esetleg mellőzéséhez vezethet, aminek súlyos következményei lehetnek.

*Tech Therapy 2020 or how mental health apps bridge gaps in the healthcare system (2020.12.20.) <https://www.medgadget.com/2020/12/tech-therapy-2020-or-how-mental-health-apps-bridge-gaps-in-the-healthcare-system.html>*  
BM

## AZ USA-BAN MÁR A PATIKÁKBAN A KORONAVÍRUS ELLENI VAKCINA

A nemrégiben hivatalba lépett Joe Biden 200 oldalas COVID-19 elleni nemzeti stratégiájának a része az, hogy az Amerikai Egyesült Államokban 100 nap alatt 100 millió koronavírus elleni védőoltást adnak be. Figelemre méltó, hogy az USA-ban a védőoltási kampányban számítanak a patikák segítségére. Ennek fényében 2021. február 11-én már 6500 közforgalmú gyógyszertárba megérkeztek azok a koronavírus elleni oltóanyagok, amiket a gyógyszerertári személyzet képzett tagjai fognak beadni a lakosságnak. Az oltások nagyrészt a Moderna vakcinájával történnek. Az oltást azok kap(hat)ják meg, akik a prioritást élvező

csoportokba tartoznak, és jelentkeznek a patikákban oltásra. Az oltás költségeit a programban résztvevő patikáknak kell elszámlálniuk az egészségbiztosítókkal. A nem biztosított személyek oltásának a költségét egy erre a célra létrehozott egészségügyi alap állja. Megjegyzendő, hogy a tengerentúli gyógyszerárak már rutint szereztek az oltások beadásában, hiszen a patikák már az influenza elleni védőoltások beadásában is részt vettek.

*Kurtz Ch. US-Apotheken starten mit Covid-19-Impfungen. (2021.02.12.) <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/us-apotheken-starten-mit-covid-19-impfungen-123724/>*  
BM

## BORIS JOHNSON TÖBB PÉNZT ÍGÉR A PATIKÁKNAK – EGYNEK SEM KELL BEZÁRNI!

A koronavírus pandémia idején a patikák esszenciális fontosságúak. „A közforgalmú gyógyszertárak egyértelműen kiemelkedő szerepet töltenek be országunk egészségügyi ellátórendszerében”. A brit miniszterelnök, Boris Johnson, a londoni Downing Street sajtótájékoztatóján ilyen szavakkal dicsérte a patikák pandémia alatt tanúsított elkötelezett munkáját. A dicséreten túl ígéretet tett arra, hogy jelentős pénzösszeget bocsájt rendelkezésre, amivel a közforgalmú gyógyszertárakat támogatja, még hozzá „olyan gyorsan, amilyen gyorsan lehet”. A támogatásra már korábban is volt példa. Az elmúlt évben a brit kormányzat több mint 420 millió EUR-nak megfelelő összegű hitelt bocsájtott rendelkezésre annak érdekében, hogy a gazdasági ne-



Boris Johnson (Fotó: Wikipedia)

hézségekkel küzdő helyi patikákat megmentse, és a folyamatos gyógyszerellátást mindenhol biztosítsa. Az Egyesült Királyság patikái meglehetősen nehéz helyzetbe kerültek a világjárvány miatt és 2020 első nyolc hónapjában 155 közforgalmú gyógyszertár kényszerült bezárásra. A tendencia 2021-ben is folytatódik: január óta hetente körülbelül 4 patika húzza le véglegesen a rolót a szigetországban – anyagi okok miatt. A probléma egyéb európai országokban is ismerős. Németországban 2020-ban, a pandémiás válság több mint 300 patikát vitt csődbe és vezetett azok bezárásához.

Evans J. Boris Johnson verspricht Apotheken mehr Geld. (2021.02.13.) <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/boris-johnson-verspricht-apotheken-mehr-geld-123712/> BM

## WASHINGTON ÁLLAM GYÓGYSZERÉSZEI MEGŐRIZZÉK „DIAGNOSZTIKAI” JOGOSULTSÁGUKAT

Bob Ferguson, Washington állam főállamügyészeinek 2020 decemberében kiadott szakvéleménye megerősítette a gyógyszerészek kollaboratív gyógyszerterápiás egyezségeket (*collaborative drug therapy agreements*, CDTAs) keretein belül folytatott szakmai gyakorlatát. Az állásfoglalás egyértelműen kijelenti, hogy a CTDA-k keretein belül a gyógyszerészek azonosíthatnak és kezelhetnek betegségeket. Az állásfoglalás Washington Állam Orvosi Tanácsának kérdéseire adott válaszként született. Az első kérdés arra vonatkozott, hogy vajon a gyógyszerészek a CTDA-k értelmében diagnosztizálhatnak-e pácienseket (és hogy ez tiltott orvosi gyakorlatnak minősül-e), a második pedig arra, hogy a gyógyszerfelírók beléphetnek-e a CTDA-kba, amelyek lehetővé teszik a gyógyszerészek számára a diagnosztizálást. A Főállamügyész – néhány kikötéssel – mindkét kérdésre igennek válaszolt. Ez az állásfoglalás vonatkozik például a CDTA keretei között dolgozó gyógyszerészekre, akik influenzát vagy *Streptococcus* tesztelnek, értékelik az eredményeket (azaz diagnosztizálnak), majd gyógyszert írnak fel, ha a beteg tesztje pozitív. A főügyész véleménye megerősítette,

hogy a korábban egy CTDA-ban meghatározott iránymutatások és protokollok gyógyszerész általi alkalmazása törvényszerűen engedélyezett. Korlátozott körülmények között az orvos vagy orvosasszisztens köthet olyan CTDA-t, amely lehetővé teszi a beteg állapotának gyógyszerész általi diagnózisát. Nincs törvényi vagy adminisztratív követelmény arra nézve, hogy a CTDA közvetlen kapcsolatot írjon elő a beteg és egy orvos vagy orvosasszisztens között. Továbbá az a gyógyszerész, aki egy orvost vagy orvosasszisztent is magába foglaló CTDA szerint diagnosztizál beteget nem folytat meg nem engedett orvosi tevékenységet, amennyiben a korábban a CTDA-ban meghatározottak szerinti iránymutatások szellemében jár el. „Ez egy megerősítő hír mindazoknak a hivatásgyakorlóknak, akik ilyen gyógyszerterápiás egyezségekre alapozva építettek fel beteggondozási gyakorlatot.” – kommentálta a főügyési állásfoglalást Jenny Arnold, a Washington State Pharmacy Association ügyvezető igazgatója.

Balick R. Washington State pharmacists retain “diagnosing” authority. (2021.03.01.) <https://www.pharmacist.com/article/washington-state-pharmacists-retain-diagnosing-authority> BT



# REFERÁTUM

## Rovatvezetők

Jelinekné Nikolics Mária, Télessy István.

## Referálók

Árok Renáta (ÁR), Budai Marianna (BM), Csicsák Dóra (CsD), Köteles István (KI).

### Tetoválás

Tetoválásokat már ősidők óta használnak, de az elmúlt évtizedekben egyre szélesebb körű népszerűségnek örvendenek. Két csoportra oszthatók: maradandó és nem maradandó vagy átmeneti tetoválásokra. Az utóbbiakat egyre gyakrabban alkalmazzák alternatívaként, mivel nem kell számolni a maradandó tetováláshoz használt tinták veszélyeivel. A két leggyakoribb nem maradandó tetoválás a henna alapú – ami olyan természetes színanyagokat tartalmaz, mint a lawsone (2-hidroxi-1,4-naftokinon) – illetve a jagua alapú, genipin és genipozid tartalmú – testfestés. Az ilyen célra használható készítményeket az interneten árúsítják. Szabályozási szempontból a tetováláshoz használt anyagok a kozmetikumok egy új formái, amiket az EU reguláció szabályoz. Viszont az átmeneti tetoválóanyagok jogi helyzete igencsak megkérdőjelezhető, több szempontból is. Egy tanulmány szerint a legtöbb készítményen vagy nincs címke az összetevőkről, vagy helytelen komponenseket tartalmaz.

Az egyik legismertebb tetoválásféle a henna, azon belül is a fekete henna. Ilyenkor a természetes hennát nagy koncentrációjú p-feniléndiaminnal (PPD) öregbítik. Ennek használata viszont nem engedélyezett már, mivel súlyos allergiás reakciót válthat ki a bőrön.

Noha a henna és fő aktív komponense a lawsone hajfestékekben igazoltan biztonságos, addig a velük készült tetoválásokra nincs ilyen vizsgálat. A jagua alapú festékanyagok jogi szabályozása pedig még csak fel sem merült, annak ellenére, hogy egyre több bizonyíték támasztja alá allergizáló tulajdonságukat. Emiatt viszont a biztonságos alkalmazásuk megkérdőjelezhető. A jagua tetoválások természetes színanyagát az amazóniai *Genipa americana* gyümölcséből nyerik. Az éretlen gyümölcs nedve sötétkékké vagy feketévé válik bőrre kerülve. Emiatt a PPD-t helyettesítheti a fekete hennában. A genipozid egy glikozilált iridoid, míg a genipin ennek hidrolizátuma, ami színtelen. A sötét elszíneződésért a genipin felel, ami azonnal reakcióba lép a bőr fehérjéivel. Egy, az internetről rendelt jagua festéket vizsgálatnak vetettek alá,

mivel kontakt dermatitist váltott ki. Az LC-UV analízist követően megállapítást nyert, hogy a címkéje hiányosan tünteti fel az összetevőket, viszont PPD-t nem találtak benne. Emiatt a genipint nevezték meg allergénként, a fehérjéhez való nagy affinitása miatt.

A Santiago de Compostela Egyetem kutatói az említett problémákra hivatkozva analitikai eljárást dolgoztak ki a henna és jagua tetoválásokhoz árusított festékanyagok vizsgálatára. Az internetről 14 henna és 4 jagua festékanyagot szereztek be. A mintákat HPLC-DAD méréseknek vetették alá. Sikeresen optimalizálták a rendszert, hogy a három aktív komponenst (lawsone, genipozid, genipin) hatékonyan elválasszák egymástól. Ezt követően kimutatták, hogy a henna termékek közül csak 1 tartalmazott lawsone-t, míg a jagua termékek közül 2 csak genipint, 2 pedig genipint és genipozidot. Így, az amúgy természetes hennaként, illetve jaguaként árusított készítmények túlnyomó részéről elmondható, hogy biztosan nem *Lawsonia inermis* vagy *Genipa americana* növényekből készültek. A szerzők szerint a módszerük gyors, könnyen kivitelezhető és eddig ez az egyetlen, amivel az említett 3 aktív komponenst készítményekben is vizsgálni lehet. Ez pedig minőségbiztosítási szempontból lényeges, figyelembe véve ezeknek a testfestékeknek az egészségre gyakorolt hatását, és jogszabályi hiányosságait.

Rubio L, Lores M, Garcia-Jares C. Monitoring of natural pigments in henna and jagua tattoos for fake detection. *Cosmetics*. 2020;7:74

KI

### Az akut veseelégtelenség markere: suPAR

A szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR) protein az immunrendszer sejtjeinek felszínéről válik szabaddá a gyulladásos reakciók során. A suPAR emelkedett koncentrációja a plazmában a glomerulus filtrációs ráta (GFR) csökkenését gyorsítja, és ezzel hosszú távon a krónikus veseelégtelenség kialakulásának kockázatát növeli.

Amerikai kutatók retrospektív tanulmányukban a suPAR akut veseelégtelenség kialakulásában játszott

szerepét vizsgálták, három eltérő betegcsoportban. Az első csoportban lévő 3827 beteg korona-angiográfiás vizsgálaton esett át. A legmagasabb suPAR koncentrációval rendelkező betegek 14%-a, míg a legalacsonyabb suPAR értékekkel bíró betegek 4%-a szenvedett el akut veseelégtelenséget. A 250 fő szívműtéten átesett második betegcsoportból, a legmagasabb suPAR értékekkel bírók 40%-ánál, míg a legalacsonyabb suPAR-koncentrációval rendelkezők 16%-ánál lépett fel akut veseelégtelenség. A harmadik csoportba 692 fő, intenzív osztályon fekvő beteg tartozott, akiknél az akut veseelégtelenség előfordulási gyakorisága 53%-nak és 15%-nak adódott, a suPAR koncentrációk felső és alsó kvartiliséit tekintve.

A suPAR az akut veseelégtelenség kialakulásában betöltött szerepét egereken végzett mérési eredmények is alátámasztják. A kísérleti egerek egy csoportját genetikailag úgy módosították, hogy azok nagyobb mennyiségű suPAR expresszáására voltak képesek, aminek következményeként ezek az egerek súlyos veseelégtelenséget szenvedtek, a kontrollcsoport állataihoz viszonyítva. Ugyanakkor, a genetikailag módosított kísérleti állatok suPAR monoklonális antitestjével végzett preventív kezelése megakadályozta, hogy az egerek veseelégtelenséget szenvedjenek. A tanulmányt végző kutatók azt remélik, hogy a humán vizsgálatok során is sikeresnek bizonyulnak majd az állatkísérletekben alkalmazott módszerek, és ezzel lehetségessé válik, hogy egy suPAR antitesttel történő előkezelés megakadályozza a veszélyeztetett páciensek veseműködésének károsodását.

*Akutes Nierenversagen: „suPA“ als Marker und Ansatzpunkt für neue Therapie (2020.10.06.) [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)*  
BM

### Össejtes eljárás a CAR-T-sejtes terápia alternatívája

A B-sejtes limfóma és limfoblasztos leukémia terápiajában áttörést jelentett a beteg véréből kivont és genetikailag módosított T-sejtek alkalmazása. A tisagenlecleucel és axikabtagen terápiaik részeként a beteg saját T-sejtjeit izolálják, majd azokat ellátják az úgynevezett kiméra antigén-receptorral (CAR), ami segítségével azok a daganatos sejtek felszínén expresszált CD19-proteinhez tudnak hozzákötődni. Kapcsolódást követően a T-sejtek a daganatos sejteket elpusztítják. A saját vérmintából kivont és genetikailag módosított CAR-T-sejtek előállításában azonban időigényes és költséges folyamat. További veszélye ennek a

génterápiás kezelésnek, hogy a betegekben citokin felszabadulási szindrómát és neurotoxicitást válthat ki, ezért a kezelés alatt folyamatos megfigyelés szükséges, ami még tovább növeli a terápia költségét.

Egy houstoni kutatócsoport egy költségkímélőbb és a betegek által jobban toleráltnak tűnő terápiás eljárást mutatott be. Esetükben az össejtek, amelyek a terápia kiindulópontját jelentik, nem egyedileg a betegtől származnak, hanem köldökzsinórvérből kerültek kivonásra. Az össejtek laboratóriumban genetikai módosításon estek át, azonban azokat nem T-sejtekkel, hanem természetes össejtekkel (NK-sejtek) differenciálják, majd ellátják a CD19-hez kötődni képes CAR molekulával.

A kutatócsoport 11 betegnél alkalmazta az össejtekből előállított génmódosított NK-sejteket és a terápia során egyiküknél sem lépett fel sem citokin felszabadulási szindróma, sem neurotoxicitás. Az NK-sejtek hatékonynak bizonyultak a terápia során. A 11 betegből 8 (73%) jól reagált a kezelésre: 7 betegnél (4 limfómás és 3 leukémiás) tartós remissziót értek el. A 8. betegnél az úgynevezett Richter transzformációs folyamat fordította vissza a kezelést. A terápiás kezelésre adott válaszreakciók gyorsan bekövetkeztek, 30 napon belül minden betegnél javulást tapasztaltak. A módosított NK-sejtek a betegek csontvelőjében osztoztak, és csekély mennyiségben a vérben 12 hónap elteltével is kimutathatóak voltak.

A kutatók véleménye alapján az új, össejteket felhasználó módszer előnye a terápia kevesebb mellékhatásában és költséghatékonyságában rejlik a CAR-T-sejtes terápiához viszonyítva, azonban a klinikai alkalmazás bevezetéséhez további vizsgálatok szükségesek.

*Kostengünstige Alternative zu CAR-T-Zellen bei Leukämien und Lymphomen erfolgreich. (2020.10.07.) [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)*  
BM

### Mézet megfázásra: nem csak népi hagyomány

A felső légúti megbetegedések minden korosztályban gyakran előfordulnak. Kezelésük általában antibiotikumokkal történik, azonban ezek használata nem minden esetben indokolt, így ezek a szükségtelen alkalmazások is nagyban hozzájárulhatnak az egyre nagyobb problémát jelentő antibiotikum-rezisztenciához. Ezen kívül a leggyakrabban alkalmazott szupportív terápia a meghűléses tünetek enyhítésére a paracetamol, difenhidramin vagy fenilefrin tartalmú készítmények, ezen kívül pedig a különböző köhögés elleni szirupok és tabletták. Több kutatás foglalkozott

azonban az elmúlt időben, hogy létezik-e természetes alternatíva ezen szerek kiváltására, ami esetlegesen kevesebb mellékhatással járhat és ugyanolyan hatékony. Ezen a vonalon elindulva jutottak el a mézhez, melynek népgyógyászati alkalmazása felső légúti megbetegedésekben közismert, azonban klinikailag igazolt hatása nem volt.

A nemrégiben publikált metaanalízis ezen változat: 14 randomizált vizsgálat eredményét tekinti át és foglalja össze, melyek mind a méz hatásait vizsgálják, felnőttek és gyermek korosztályban egyaránt. Ezen tanulmányokból az derül ki, hogy a méz nemcsak hogy ugyanolyan mértékben javította a tüneteket, hanem sok esetben még felül is múlta a szokványosan alkalmazott gyógyszeres terápiát. 3 tanulmány számolt be arról, hogy általánosan segítette a méz a tünetek javulását, 8 tanulmány a köhögés súlyosságának, 5 pedig a köhögés gyakoriságának csökkenéséről számolt be. Placebo kontrollhoz viszonyítva szintén javulás feltételezhető, azonban ehhez további, pontosan felépített vizsgálatok szükségesek.

A kutatók kiemelik, hogy a méz olcsó és könnyen elérhető alternatívája a szupportív terápia részeként általánosan alkalmazott gyógyszereknek, ezen kívül nem rendelkezik mellékhatással, így különösen javasolt gyógymód lehet felső légúti megbetegedésekben.

Abuelgasim H, Albury C, Lee J. Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111336.

CSD

### Nem követjük az előírásokat

A kardiovaszkuláris megbetegedések napjaink vezető halálocai közé tartoznak. Éppen ezért számos kutatás zajlott ezen megbetegedések rizikófaktorainak felderítésére és azok kiküszöbölésére. Az egyik ilyen fontos kockázati tényező a magas koleszterinszint, azon belül is a magas LDL-C érték. A lipidszint csökkentése

az elsődlegesen javasolt szerek a sztatinok, de számos kiegészítő gyógyszer is elérhető. A *European Society of Cardiology* (ESC) és a *European Atherosclerosis Society* (EAS) évről évre meghatározza az újabb kutatási eredmények fényében azt az LDL-C értéket, amely felett a beteg lipidcsökkentő terápiára szorul.

Egy nemrégiben megjelent kutatás azt vizsgálta, hogy a terápiában részesülő betegek hány százalékánál sikerül ezt az értéket elérni és fenntartani, vagyis mennyire hatékony a betegek kezelése. A vizsgálat európai szinten zajlott 18 ország és 5888 beteg bevonásával és igen érdekes eredményt szolgáltatott. A sztatin monoterápiában részesülő betegek átlagosan 54%-a nem érte el az előírt LDL-C értéket a 2016-os előírások alapján. A magas dóziszú sztatinnal kezelt páciensek esetében ez az arány 22% volt azon páciensek körében, akik primer prevencióban részesültek (még nem jelent meg a betegség, a kialakulás késleltetése a cél) és 45% azok körében, akik a szekunder prevenció (már diagnosztizált betegség, a tünetek romlásának elkerülése a cél) csoportba tartoztak. Ez az arány még szembetűnőbb, ha azt vesszük figyelembe, hogy a kiegészítésként ezetimibet kapó betegek esetében ez az arány 9%, PCSK-9 gátló kezelés esetén pedig mindössze 1%. Tovább ront a helyzeten, hogy 2019-ben az ESC és az EAS szigorított a határértékeken, így átlagosan a betegek 33%-a érte el kívánt célértéket sztatin monoterápia esetén.

Az új vizsgálati eredmények láthatóvá tették a tényleges klinikai LDL-C értékek és az elvárt értékek közötti különbséget. Az eredmények sok esetben megkérdőjelezik a sztatin monoterápia elégségességét és felhívják a figyelmet a kiegészítő terápiákra, melyekkel bizonyítottan jobb eredmények érhetők el.

Ray KK, Molemans B, et al. EU-Wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.

CSD

## POSTGRADUATION INFORMATION

|                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Helferich F, Hirschberg A.</i> : The role of the pharmacist in the treatment of rhinosinusitis according to the latest professional guidelines – Part I – Forms of rhinosinusitis, diagnosis, general principles of treatment ... | 131 |
| <i>Dalmadi Kiss B, Király M, Virág D, Antal I, Ludányi K.</i> : mRNA-based vaccines in the contest against COVID-19 epidemic ...                                                                                                     | 138 |
| <i>Mazákné Krasznai M.</i> : Pharmaceutical chemistry of non-insulin antidiabetic drugs – part I ...                                                                                                                                 | 145 |

## PRAXIS

|                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Budai M.</i> : Vitamin and trace element supplementation – in terms of seasonal „immune-boosting” ... | 156 |
| <i>Télessy I.</i> : Trace elements? Vitamins? – Medicines? Dietary supplements? Fruits? ...              | 159 |

## HISTORY OF PHARMACY

|                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Szabó A.</i> : Commemorating professor Judith Gergely ... | 163 |
|--------------------------------------------------------------|-----|

## BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

|                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Búr Zs, Ella K.</i> : Pharmaceutical implications of the circadian rhythm – From molecular mechanism to chronotherapy ... | 167 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|          |     |
|----------|-----|
| NEWS ... | 177 |
|----------|-----|

|                  |     |
|------------------|-----|
| KALEIDOSCOPE ... | 187 |
|------------------|-----|

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| GLEANNING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE ... | 189 |
|-------------------------------------------------------------|-----|

## MGYTávoktatás – 2021. március



## Helferich Frigyes, Hirschberg Andor: A gyógyszerész szerepe a rhinosinusitis kezelésében – I. rész

## A rhinosinusitis legjellemzőbb tünetei:

- a) orrfolyás, orrdugulás, szaglászavar, arcfájdalom vagy -nyomás. .... ☐
- b) orrvizketés, conjunctivitis, tüsszögés. .... ☐
- c) mindkét fenti állítás igaz. .... ☐

## Mik számítanak alarm tüneteknek rhinosinusitis gyanúja esetén?

- a) súlyos egy- vagy kétoldali frontális fejfájás. .... ☐
- b) felső szemhéj duzzanata, vérbősége, összeszűkült szemrés. .... ☐
- c) mindkét fenti állítás igaz. .... ☐

## Melyik kórkép vélelmezhetősége esetén kell feltétlenül fül-orr-gégészhez irányítani a beteget?

- a) akut rinosinusitis. .... ☐
- b) krónikus rinosinusitis. .... ☐
- c) allergiás rinitisz. .... ☐

## Dalmadiné Kiss Borbála, Király Márton, Virág Dávid, Antal István, Ludányi Krisztina: mRNS alapú vakcinák a COVID-19 járvány elleni küzdelemben

## A szervezetbe juttatott mRNS által kiváltott immunválasz:

- a) csak a nyálkahártyákon alakul ki, de ez elegendő is a cseppfertőzés kivédésére. .... ☐
- b) a T-sejteken és az interferon-1 rendszeren keresztül is mediálódik. .... ☐
- c) mindkét fenti állítás igaz. .... ☐

## Az mRNS hordozórendszereként lipid nanorészecskéket használhatunk, ezek:

- a) elősegítik az mRNS sejtek általi felvételét és citoszolban való transzportját. .... ☐
- b) megóvják az mRNS-t az endoszómákban való lebomlástól és a TLR (*Toll Like Receptor*) receptorok általi felismeréstől, ezáltal elkerülve a felesleges immunválasz aktiválódását. .... ☐
- c) mindkét fenti állítás igaz. .... ☐

## Az mRNS-alapú vakcinák hatásának alapja, hogy:

- a) a velük bejuttatott mRNS a gazdasajtba jutva átíródik az antigénként használandó fehérjévé. .... ☐
- b) az mRNS-ek fehérjékhez kapcsolódva közvetlenül modulálják az immunfunkciókat. .... ☐
- c) mindkét fenti állítás igaz. .... ☐



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](http://www.richter.hu)

■ 1901 óta ■

# TELEFONOS ÜGYFÉLSZOLGÁLAT SZERZŐDÖTT PARTNEREINKNEK

Ingyenesen hívható zöld szám:

**06 (80) 50 50 50**

**1-es gomb: Rendelésfelvétel**

**2-es gomb: Vevőszolgálat**

**3-as gomb: Akciós rendelés**

- **Kedvezménygyár** akciós ajánlat
- Akciók **ALMA franchise** partnereknek
- Akciók **Gyöngy Prémium** partnereknek
- Egyéb aktuális ajánlatok

**4-es gomb: Egyedi Import Center**

**5-ös gomb:**

**HPH fejlesztési program ajánlatok**

- **Alma Franchise** és **referencia patika** program
- **Gyöngy Prémium** és **referencia patika** program
- **Gyöngy partner** program
- **QB-Pharma** hardware és software fejlesztési program
- **daxa** hardware és software fejlesztési program
- **Érintésmentes** árukezelés

**6-os gomb: Call Center**

**7-es gomb: Kontakt Center**

Munkatársaink a **06 (1) 429 9100**-ás  
vezetékes számon és a **06 (80) 50 50 50**  
ingyenesen hívható zöld számon várják hívását!

**Ügyfélszolgálat munkanapokon: 8:00 – 20:00**  
**Call Center, Egyedi Import Center, Kontakt Center**  
**munkanapokon: 8:00 – 16:30**

Partnereinket telefonszámuk alapján azonosítjuk  
munkanapokon, nyitvatartási időn kívül érkezett  
megkeresés esetén visszahívást kérhet!



**HPH**  
HUNGAROPHARMA