

GYÓGYSZERÉSZET

LXV. évfolyam

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2021/04.

**A gyógyszerész szerepe
a rhinosinuszitis
kezelésében – II. rész**

Gyógyszerekkel
a SARS-CoV-2 vírus ellen

**COVID-19 terápia –
Fókuszban a favipiravir
és a remdesivir**

A nem-inzulin
antidiabetikumok
gyógyszerési
kémiája – II. rész

Antihisztamin
hatóanyagok

**Interjú
Görög Sándorral**



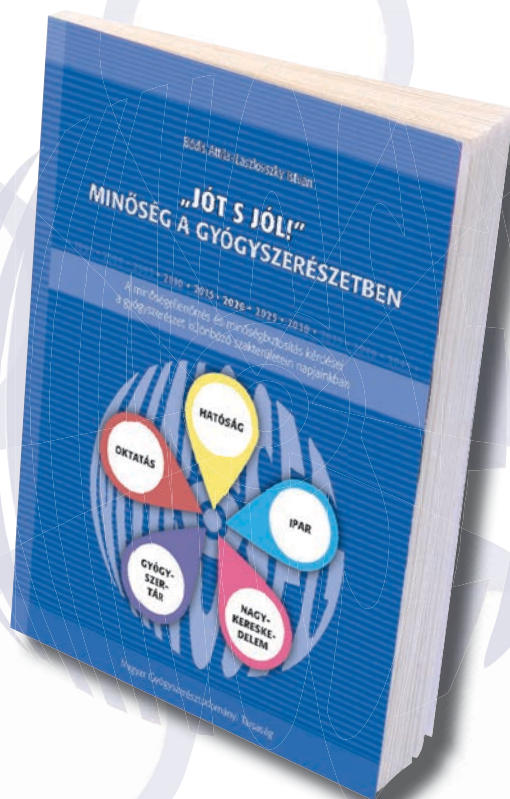
HATÓSÁG – IPAR – NAGYKERESKEDELEM – GYÓGYSZERTÁR – OKTATÁS

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

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2021/04.

GYÓGYSZERÉSZET LXV. ÉVFOLYAM

GYOGAI 65: 193–256

ISSN 0017-6036

Kiadja

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

Felelős kiadó

Prof. dr. Székő 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. Laszlovszky 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

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 – II. rész 195
- ifj. Duda Ernő Ragó Zsuzsanna, Bella Zsolt, Duda Ernő:** Gyógyszerekkel a SARS-CoV-2 vírus ellen 201
-  **Oláh Andrea, Biró Krisztina, Papp Ádám, Buchholz Gyula:** COVID-19 terápia – Fókuszban a favipiravir és a remdesivir 209
- Mazákne Krasznai Márta:** A nem-inzulin antidiabetikumok gyógyszerészeti kémiaja – II. rész 217

Praxis

2021
4

- Budai Livia:** Antihisztamin hatóanyagok – 80 év, három generáció, színes paletta 226

BrAIN Pályázat



- Dobszay Annamária, Szilvay András, Somogyi Orsolya:** Betegek gyógyszerismerete és gyógyszerelési problémái polifarmácia esetén 229

Beszélgetősarok



- Köteles István:** A gyógyszeranalitikánál nincs szebb dolog a világon – Beszélgetés Görög Sándor professzorral 239

Hírek



Kaleidoszkóp



Tallózó





A borítóképen két részből álló kapszulák szortírozása látható a kapszula-válogató berendezésben. Gyógyszeripari termékek minőségének biztosításához elengedhetetlen

(Fotó: Bodó Gábor, Richter Fotó Archívum)

Előfizetés, szerzői útmutató: 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 részeik) másodközléséhez a Gyógyszerészet szerkesztőségének előzetes hozzájárulása szükséges.

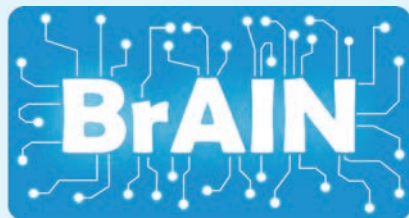
A Gyógyszerészetben megjelenő híradások, beszámolók átvétele a forrás megjelölésével lehetséges.

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:** Colortoyt Bt., Győr

Hirdetésfelvétel: hirdetes@mgyt.hu



Brantner Antal Ifjúsági Nívódíj



publikációs pályázat gyógyszerészhallgatóknak, fiatal gyógyszerészeknek és konzulenseiknek

Fődíj: 75 000 Ft

A pályázat célja fiatal szakemberek (gyógyszerészhallgatók és 35 év alatti gyógyszerészek) magyar nyelvű publikációs aktivitásának növelése, valamint potenciális konzulensek ösztönzése a tehetséges fiatalok közleményírásba való bevezetésére.

Pályázni lehet:

1. Megvédett graduális vagy posztgraduális szakdolgozattal,
2. Elhangzott TDK előadás 1 oldalas összefoglalójával,
3. 1 oldalas cikktervvel (munkacím + téma rövid kifejtése).

A zsűri az arra tartalmilag értékesnek tartott pályázati anyagok szerzőit felkéri a közlemények – előre megadott formai követelmények szerinti – elkészítésére. A kéziratok segítő szándékú szakmai bírálaton esnek át, és – amennyiben publikálható minőségűek – oklevélben részesülnek, valamint megjelennek a Gyógyszerészetben. Ezek közül kerül kiválasztásra a legkiválóbbnak ítélt közlemény, amelynek első szerzője *Brantner Antal Ifjúsági Nívódíjban*, és pénzjutalomban részesül.

Határidők:

1. A pályázó 2021. május 31-ig emailben beküldi a pályázatát és a jelentkezési lapját.
2. A Gyógyszerészet szerkesztősége előbírálja a pályázatokat, és felkéri a „megjelentetésre ajánlott” pályázatok szerzőit és konzulenseit, hogy a megadott formai szempontoknak megfelelően, szeptember 30-ig készítsék el és küldjék be a kézírataikat.
3. A kéziratok formai és szakmai bírálatát követően a kézirat szerzők általi javítására további 30 nap áll rendelkezésre.

Pályázati feltételek:

- Pályázhat bármely, 35 év alatti MGYT tag, illetve ifjúsági tag.
- Csak olyan munkával lehet pályázni, amely más folyóiratban, könyvben nem került publikálásra.
- A pályázat keretében készülő közlemények terjedelme legfeljebb 20 000 karakter. A közlemények nyelve a magyar.
- Egy első szerző több alkalommal, akár több pályaművel is pályázhat. Egy konzulens akár több pályázatban is részt vehet.
- Korábban Végh Antal Nívódíjat, illetve Brantner Antal Ifjúsági Nívódíjat nyert szerző a pályázaton versenyen kívül indulhat.

Díjazás: A pályázat keretében megjelent valamennyi közlemény első szerzője és a felkészülést segítő konzulens is egy-egy éves Gyógyszerészet előfizetésben és oklevélben részesülnek. A *Brantner Antal Ifjúsági Nívódíjas* közlemény első szerzője oklevelét és a pályázattal járó 75 000 Ft értékű pénzjutalmat (ösztöndíj) az MGYT megfelelő rendezvényén veheti át. Konzulense elismerő oklevelet kap.

A szerkesztőség fenntartja a jogot, hogy a pályázat és megjelentetés bármelyik fázisában a beküldött szerzői anyagok közlésétől eltekintsen. Bővebb információk, és a jelentkezési lap megtalálható az MGYT honlapján (www.mgyt.hu).

Prof. Szökő Éva

elnök

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

Takácsné prof. Novák Krisztina

főszerkesztő

Gyógyszerészet

Helfferich Frigyes^{1*}, Hirschberg Andor²

A gyógyszerész szerepe a rhinosinusitis kezelésében – II. rész

Terápiás tanácsok, OTC készítmények

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 gyógyszer használatot. Dolgozatuk első részében a beteg tünetállapotának helyes megítélésével, az általános terápiás elvekkel foglalkoztak. Jelen dolgozatukban a részletes terápiás irányvonalakat ismertetik a legfrissebb európai szakmai ajánlás alapján, különös tekintettel a gyógyszerek helyes adagolására. Világszerte tendencia a nem receptköteles termékek körének szélesedése, ami tovább növeli a gyógyszerészek szerepét a felső légúti betegségek ellátásában.

BEVEZETÉS

A *rhinitis* (nátha) az orrnálkahártya gyulladása; a *rhinosinusitis* esetében az orrmelléküregek is érintettek. Rhinitis esetében akut és krónikus, szezonális és perenniális, allergiás és nem allergiás formákat különítünk el. Ezek diagnosztikájáról, különös tekintettel a gyógyszerészek által alkalmazható differenciál-diagnosztikai kérdésekre, dolgozatunk előző részében¹ foglalkoztunk. Bemutattuk azokat a tüneteket, amikor okvetlenül szakorvoshoz kell irányítani a betegeket. 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 terápiájáról 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].

Dolgozatunk második részében a legfrissebb EPOS iránymutatás alapján mutatjuk be a gyógyszerészek szerepét, feladatait a rhinitis, rhinosinusitis kezelésében.

A RHINITIS ÉS A RHINOSINUSITIS KEZELÉSE A GYÓGYSZERTÁRBAN

A közforgalmú gyógyszertárakban az allergiás nátha kezelésére vonatkozó egyedi irányelveket először 2004-ben adták ki, és a közelmúltban frissítették [13]. Ennek részletes ismertetése meghaladná jelen munkánk kereteit, ezért ettől eltekintünk.

A közönséges megfázás és az akut, posztvirális rhinosinusitis problémája viszonylag könnyen kezelhető a közforgalmú gyógyszertárban, kezdve a tüneti ellátással, majd kiegészítve helyi szteroidok további alkalmazásával, azokban az országokban, ahol ezek a gyógyszerek recept nélkül elérhetők [14]. A betegek önmenedzselése tovább javítható információ-nyújtással, és rendszeres, támogató visszajelzéssel. Néhány tanulmány a betegek csalódottságára mutatott rá, a nem megfelelő kezelés és az összehangolt ellátás hiánya miatt. A hatékony megosztott döntéshozatal javítja a kezelési adherenciát. A betegközpontú, integrált ellátásban a gyógyszer-

¹ Gyógyszerészet. 2021;65(3):131-7.

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> , nem-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>

rész hídként szolgálhat az alapellátás (házi orvos) és a szakellátás között.

A felső légúti tünetekkel küzdő betegek az akut rhinosinusitis (ARS) korai tüneteinek kezelésében vagy az idült rhinosinusitis (CRS) akut súlyosbodásakor sok esetben öngyógyításra és/vagy OTC kezelésre hagyatkoznak [15]. Az OTC gyógyszereket orvosi rendelvény nélkül, közvetlenül ki lehet adni a betegeknek. Az adott ország illetékes gyógyszerhatósága jelöli ki ezeket, figyelemmel arra, hogy biztonságosak és hatékonyak legyenek, ha orvosi tanács nélkül használják őket. Használtukkal akár az öngyógyítás is sikeres lehet; ez gazdaságossági szempontból is előnyvel jár. A CRS akut exacerbációjában viszont jobb, ha a beteg orvoshoz fordul, és nem OTC gyógyszerekre támaszkodik. Bizonyos OTC gyógyszereket (pl. intranazális kortikoszteroidok) több országban csak a beteg gyógyszerész általi kikérdezése és – megfelelő esetén – edukációja után szabad csak kiadni.

Intranazális kortikoszteroidok

Krónikus rhinosinusitis kezelésében az arany standard az intranazális kortikoszteroidok (INCS) használata, ilyenkor különösen fontos a terápia betartása, az adherencia [16]. Az intranazális kortikoszteroidok használata előnyös az akut posztvirális rhinosinu-

sitisben szenvedő betegek számára is, a tünetek csökkentése céljából. Alkalmazásuk előnyösnek bizonyult még antibiotikum mellé adagolva akut bakteriális rhinosinusitis (ABRS) kezelésében is. Az összes rendelkezésre álló INCS hatékony a tünetek kezelésére, bár biztonsági okokból általában előnyben részesítik a mometazon-furoátot, a flutikazon-propionátot és a flutikazon-furoátot [17], mert elhanyagolható a szisztémás biohasznosulásuk és kevésbé okoznak mellékhatásokat. További előnyük, hogy elégséges a napi egyszeri használat. Ezáltal a termékválasztás olyan szempontok mentén dől el, mint az ár, az adagolás egyszerűsége, az esetleges OTC státusz, és az érzékszervi kérdések, mint például az aroma és az íz, amelyek befolyásolhatják a betegek preferenciáit. A betegeknek tisztában kell lenniük a várható és az esetleges súlyos mellékhatásokkal, utóbbiakról be kell számolniuk gyógyszerészüknek és orvosuknak [18]. A legtöbb fejlett országban a flutikazont tartalmazó intranazális gyógyszerek OTC-ként vannak besorolva, melyek a gyógyszerészek tanácsára kiadhatók².

Ezzel szemben jelenleg nincs bizonyíték az INCS-k használatának alátámasztására a megfázás korai tüneteinek enyhítése céljából. Egy 2013-as Cochrane tanulmány elemezte az INCS-k tüneti hasznosságát szokványos meghűlés során, gyermekekben és felnőttekben. Három vizsgálatba 353 résztvevőt vontak be. Két vizsgálatban a nazális kortikoszteroidokat placeboval hasonlították össze, egy vizsgálatban pedig a szokásos ellátással szemben. A két placebo-kontrollos vizsgálatban az INCS-k nem bizonyultak előnyösnek a tünetek időtartama vagy súlyossága szempontjából. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy nem bizonyítható az INCS hatásossága a megfázás korai tüneteinek enyhítésére [19].

INCS akut posztvirális rhinosinusitisben

Felnőttek: Az akut vírusos nátha, illetve az ARS önkorlátozó, spontán gyógyuló betegség. Az akut posztvirális rhinosinusitisben jellegzetes tartós orrdugulást hatékonyan csökkentik az intranazális kortikoszteroidok. A hatás azonban csekély, és az életminőségre kifejtett hatásuk sem bizonyítható. A magas heterogenitás miatt az evidenciaszintet leminősítették. A bizonyítékok korlátozottak voltak és az alacsony

² Magyarországon a közlemény megjelenésekor az intranazális kortikoszteroid készítmények kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek (a szerk.).



hatásosság miatt az EPOS2020 az INCS-t csak akkor javasolja, ha a tünetek miatt ezt szükségesnek tartják.

Gyermekek: Az INCS-k hatásosabbak az akut poszt-virális rhinosinusitisben szenvedő gyermekek tüneti szkórájain javításában, mint az (egyébként hatástalan) antibiotikumok. Az akut vírus utáni rhinosinusitis önkorlátozó betegség. A bizonyítékok nagyon alacsony szintje alapján az EPOS2020 nem tud tanácsot adni az INCS-k alkalmazására vírusfertőzés utáni rhinosinusitisben szenvedő gyermekeknél.

Az INCS-k mellékhatásai

Egy metaanalízis 26 kettős-vak, randomizált, kontrollált vizsgálat az INCS-k mellékhatásait hasonlította össze placebóval [18]. Azt találták, hogy a nazális kortikoszteroidok jól tolerálhatók és biztonságosak. A gyógyszerekkel kapcsolatosan jelentős nemkívánatos eseményeket nem jelentettek. Kisebb mellékhatások (ha előfordulnak) enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak.

A 26 dolgozat közül 18 azt találta, hogy a nazális kortikoszteroidok által okozott mellékhatások (beleértve az orrvérzést) nem különböztek a placebótól. Öt tanulmány számolt be arról, hogy az INCS csoportban több betegnek volt orrvérzése, mint a placebo csoportban. Amikor metaanalízist végeztek, igazolták, hogy az INCS-k az orrvérzés kockázatának növekedését eredményezték a placebóval összehasonlítva (RR 3,49, 95% CI 2,42–5,05; 16 RCT, n = 2021). Egy vizsgálatban az orrsövény fekélyének megjelenését is nagyobb gyakorisággal észlelték.

Négy vizsgálatban értékelték a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely szuppresszióját. A szérumszintek a kortizol és a 24 órás kortizolürítés változatlan volt, nem különbözött a placebo csoporttól. Mindkét csoportban egyetlen betegnek alakult ki klinikai mellékvese-elégtelenség.

A nazális szteroidok nem növelték az intraokuláris nyomást és nem okoztak szürkehályogot. Nem volt különbség az INCS-k és a placebo között az asztma súlyosbodásában és az akut bakteriális rhinosinusitis gyakoriságában, bár egy tanulmány több fertőzést írt le.

Magas evidenciaszint mellett bizonyított, hogy a nazális kortikoszteroidok hosszútávú alkalmazása hatékony és biztonságos a CRS-ben szenvedő betegek kezelésében. Hatással vannak a nazális tünetekre és az életminőség javulására, bár a SNOT-22-re gyakorolt hatásuk kisebb. A tünetekre gyakorolt hatás

nagyága nagyobb a polipos esetekben (SMD -0,93, 95% CI -1,43-tól 0,44-ig), mint a polip nélküliekben (SMD -0,30, 95% CI -0,46).

A metaanalízis nem mutatott különbséget a nazális kortikoszteroidok különféle fajtái között. Noha úgy tűnik, hogy a magasabb dózisok és egyes adagolási módok nagyobb hatást gyakorolnak a tünetekre, a közvetlen összehasonlítások többnyire hiányoznak. Orrpolipózissal járó krónikus rhinosinusitis esetén az INCS-k csökkentik az orrpolipok méretét. Endoszkópos orrmelléküregek műtét után történő alkalmazáskor a nazális kortikoszteroidok megakadályozzák a poliprecidivát. Az EPOS2020 azt tanácsolja, hogy nazális kortikoszteroidokat alkalmazzanak CRS-ben szenvedő betegeknek.

Az ARS egyéb OTC kezelései

Egyéb gyógyszerek, például dekongesztánsok, fájdalomcsillapítók, antihisztaminok és növényi gyógyszerek alkalmazásáról sokszor beszámolnak. Noha esetén számos OTC gyógyszer kapható. Az antihisztaminok, fájdalomcsillapítók (paracetamol vagy NSAID-ok) és a dekongesztánsok önmagukban vagy kombinációban általában előnyösek a megfázásban szenvedő felnőtteknél és idősebb gyermekeknél. Ezeket az előnyöket össze kell mérni a mellékhatások kockázatával. Kisgyermekek esetében nincs bizonyíték a hatékonyságra.

A vírusos nátha profúz vizes orrfolyással, tüsszögéssel és kínzó orrdugulással járó kezdeti fázisát leszámítva az APVRS, ABRS és CRS terápiájában jól alkalmazható az izotóniás vagy tengervizes orröblítés (irrigáció), amely nem egyenlő a sóoldat orrspray formájában való adagolásával. Utóbbi javíthatja a nazális komfortérzetet, de nem rendelkezik igazolt terápiás hatékonysággal.

Dekongesztánsok

A vazokonstriktorok hatékonyan képesek csökkenteni az orrdugulást. A dekongesztánsok alkalmazása azonban tüneti, és nem befolyásolja a betegség lefolyását; ráadásul csak rövid távon használhatók [20]. Hazánkban általános tapasztalat, hogy a betegek sok esetben indokolatlanul hosszú ideig használják orrdugulás miatt a dekongesztánsokat, ami jelentős számban pszichés és élettani függőséghez vezet. Jellegzetes, hogy a hosszú hatású készítmények erősebb függőséget okoznak.

Akut, kétoldali, gyulladásos eredetűnek vélt gáttolt orrlégzés esetén javasolható helyileg vagy szisztémásan, mono- vagy kombinációs terápiában a szimpatikomimetikus hatású vazokonstriktor, azonban hangsúlyosan csak korlátozott ideig (általában max. 10-14 napig) és kontraindikációk hiányában. Akut orrdugulás esetén az INCS bejutását és hasznosulását is megkönnyíthetik.

A GYÓGYSZEREK HASZNÁLATÁNAK ELMAGYARÁZÁSA

A gyógyszerészeknek nagyon fontos szerepük van az orrspray hatékony alkalmazásában, hozzájárulva ezáltal a megfelelő kezeléshez, a tünetek enyhítéséhez és a beteg életminőségének javításához. A gyógyszerészek szerepe még hangsúlyosabbá válik az intranazális kortikoszteroid spray-k receptkötelesről OTC-re történő cseréjének korszakában [21]. Valamennyi orrspray termék tartalmaz utasításokat a beteg tájékoztatókban a megfelelő használatról. Mindazonáltal ajánlott, hogy a gyógyszerészek mutassák is be a betegeknek, hogyan kell megfelelően használni az orrspray-t egy placebo eszköz segítségével. Nevezetesen, ha a betegeknek megfelelő spray-beadási technikát tanítunk, javulhat a gyógyszer hatékonysága, csökkenthető a mellékhatások valószínűsége és javulhat a betegek adherenciája [22].

Az orrspray-k használatával kapcsolatos beteg tájékoztatókban rendelkezésre álló utasítások különböznek egymástól, az ajánlott fejhelyzet, az orr-permet orrlyukon belüli iránya, a légzés mintázata és a szabad orrlyuk lezárása tekintetében. Az EPOS2020 a következőket tanácsolja:

- Az első használat előtt nyomja meg néhányszor az adagolót.
- A palackot permetezés előtt meg kell rázni. Mivel a legtöbb nazális kortikoszteroid szuszpenzió gyógyszerformában van kialakítva, általában tixotrop szereket tartalmaz, amelyek növelik a viszkozitást. A használat előtti palackrázás csökkenti a hatóanyag-suszpenzió viszkozitását, lehetővé téve a finom köd képződését permetezéssel, ami szükséges az orrban történő megfelelő lerakódás eléréséhez.
- Az orr kifújása a spray használata előtt.
- A fej függőleges helyzetben tartása.
- Tartsa a permetet az ellenkező kezében ahhoz az orrlyukhoz képest, amelybe a permetet fel kell vinni [23,24]. Így a permet a septumtól távolabb irányul, csökkentve az orrvérzés és kivételes esetben

a perforáció lehetőségét [25]. Az intranazális kortikoszteroid spray-t használó betegek körében végzett felmérés során kiderült, hogy az ipsilaterális permetezési technika az orrvérzés négyeszeresödését, az intranazális szteroid spray háromszor gyakoribb elhagyását eredményezte a kontralaterális technikához képest.

- Óvatosan, lassan lélegezzen be a permetezés során.
- Ne zárja be a szemközti orrlyukat, hogy megakadályozza a septumnak a permet oldalára nyomását.
- Azokban az esetekben, amikor nazális öblítő sóoldatok használata ajánlott, tanácsoljuk a betegnek, hogy azt a permetezés előtt végezze, nehogy leöblítse a gyógyszert az orrából [26].

Különös figyelmet kell fordítani azokra a betegek-re, akiknek bizonyos fizikai korlátai vannak, például ízületi gyulladás vagy Parkinson-kór, és az olyan betegek-re, akik nem tudják összehangolni az ajánlott légzési mozgásokat a permet beadásával, mivel bizonyos orrspray készülékek használatával nehézségek lehetnek. Míg az orrspray készülékekre vonatkozó adatok hiányoznak, az asztmában és a COPD-ben szenvedő betegek inhalációs hibáinak áttekintése során kiderült, hogy a kezelési problémák gyakorisága nőtt az életkor, a társbetegségek, az oktatás és a társadalmi-gazdasági osztály függvényében.

Mérsékelt vagy súlyos, intermittáló vagy tartós allergiás rhinitisben szenvedő, 5 és 16 év közötti gyermekek körében végzett prospektív randomizált kontrollált vizsgálat szignifikánsan magasabb kompetenciát mutatott az intranazális kortikoszteroid spray alkalmazásában animációs rajzfilm használatával tanított gyermekeknél, mint demonstráció nélküli, orális prezentációval, jelezve a különleges megközelítés szükségességét ennél a populációnál. Ugyanez a tanulmány azt javasolta, hogy az orrspray hosszú távú helyes használatának biztosítása érdekében rendszeresen ismételjük meg a betanítási eljárást.

INCS-k esetén a gyógyszerésznek a megfelelő beadási technikára vonatkozó utasításokon túl el kell magyaráznia a betegnek a szteroid készítmény hatékonysági profilját, ideértve a késleltetett hatás megjelenését (12 óra), és a maximális hatékonyság eléréséhez szükséges, napoktól hetekig terjedő időtartamot [27]. A betegeket fel kell szólítani, hogy rendszeresen használják az intranazális kortikoszteroidokat a tünetek kontrolljának fenntartása érdekében, és ne csak szükség szerint alkalmazzák.

KONKLÚZIÓ

Sok beteg nem fordul orvoshoz, banálisnak vélt felsőlégúti panaszai miatt. Az internethasználat terjedése is a betegek öngyógyítására hajlamosít. A gyógyszerészekre növekvő szerep hárul, hogy a betegek ne maradjanak egyedül, szaktanács és támogatás nélkül, ne végezzenek megalapozatlanul öngyógyítást. Könnyű elérhetőségük, magas képzettségük alkalmassá teszi őket a tanácsadásra, betegvezetésre, a kezelési adherencia javítására. Különösen fontos ez olyan körképek esetén, ahol a kezelés derékhadát a nem receptköteles készítmények használata jellemzi. Dolgozatunkban összefoglaltuk a legfrissebb fül-orr-gégészeti irányelveknek a gyógyszerészek szerepére vonatkozó részeit. Meggyőződésünk, hogy a gyógyszerészek kiemelt fontossággal bírnak a rhinosinuszitisz helyes kezelésének megvalósításában, különös tekintettel az egyre emelkedő számú OTC készítményre, az antibiotikumok felesleges használatának csökkentésére, és egyes, mellékhatásokat okozó szerek helyes használatára, mint a dekongesztív orrspray-k.

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;140:950–8. – 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 rhinosinuszitisről. Eü Közlöny. 2014;44:2210–23. – 7. Hirschberg A. Aktualizált szakmai ajánlás (EPOS2020) és új terápiás lehetőségek krónikus rhinosinuszitisben. Fül-Orr-Gégégyógyászat. 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. 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. – 14. Carr WW, Yawn BP. Management of allergic rhinitis in the era of effective over-the-counter treatments. Postgrad Med. 2017;129:572–80. – 15. Tan R, Cvetkovski B, et al. The burden of rhinitis and the impact of medication management within the community pharmacy setting. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6:1717–25. – 16. Karatzanis A, Chatzidakis A, et al. Contemporary use of corticosteroids in rhinology. Curr Allergy Asthma Rep. 2017;17:11. – 17. Carter A, Dattani N, et al. Chronic rhinosinusitis. BMJ. 2019;364:131. – 18. Mener DJ, Shargorodsky J, et al. Topical intranasal corticosteroids and growth velocity in children: a meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;5:95–103. – 19. Hayward G, Thompson MJ, et al. Corticosteroids for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2012;CD008116. – 20. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. Treat Respir Med. 2005;4:21–9. – 21. Bridgeman MB. Overcoming barriers to intranasal corticosteroid use in patients with uncontrolled allergic rhinitis. Integr Pharm Res Pract. 2017;6:109–19. – 22. Ganesh V, Banigo A, et al. Does intranasal steroid spray technique affect side effects and compliance? Results of a patient survey. J Laryngol Otol. 2017;131:991–6. – 23. Benninger MS, Hadley JA, et al. Techniques of intranasal steroid use. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130:5–24. – 24. Scadding GK, Kariyawasam HH, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). Clin Exp Allergy. 2017;47:856–89. – 25. Benninger MS. Epistaxis and its relationship to handedness with use of intranasal steroid spray. Ear Nose Throat J. 2008;87:463–5. – 26. Stokken JK. Saline irrigation and topical nasal steroids. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;doi: 10.1001/jamaoto.2019.1713. – 27. van Cauwenberge P, Bachert C, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 2000;55:116–34.

HELFFERICH F, HIRSCHBERG A: *The role of the pharmacist in the treatment of rhinosinusitis according to the latest professional guidelines – Part II – Therapeutic advice, OTC medications*

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 can guide and assist the patient providing an appropriate therapeutic advice. Domestic and international guidelines (guides) help in this. 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. In the first part of their dissertation, they dealt with pharmacy diagnostics, general therapeutic principles. In this second part detailed therapeutic guidelines are described based on the latest European professional recommendation, with particular reference to the correct administration of drugs. There is a worldwide trend to expand the range of over-the-counter products, further increasing the role of pharmacists in the treatment of upper respiratory diseases.

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Fül-orr-gégészeti, Fej-nyaksebészeti Osztály

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

*levelező szerző: helfferich.frigyas@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!



Üdvözlettel:

Rozsnyay Mátyás Emlékverseny Szervező Bizottsága



Kedves Fialat Gyógyszerészek! A 2021. évre az számos kolléga hirdetett 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 konzulens választani. Minden érdeklődő fiatal kollégának sikeres felkészülést kívánunk és hálásan köszönjük minden jelentkezett konzulensnek az együttműködést!

A 2021. évi Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre meghirdetett témák és konzulensek listája a Társaság honlapján elérhető

MGYT IB



ifj. Duda Ernő^{1*}, Ragó Zsuzsanna², Bella Zsolt³, Duda Ernő⁴

Gyógyszerekkel a SARS-CoV-2 vírus ellen

A gyógyszerfejlesztés hosszútávú innovációs folyamat, csak évek múltán van esély arra, hogy egy új hatóanyag forgalomba kerüljön. Így a hirtelen kialakult koronavírus-járványban csak a korábban kifejlesztett „széles spektrumú antivirális szereket” és egyéb, más terápiás területen alkalmazott gyógyszereket tudtuk – több-kevesebb sikerrel – használni. A SARS-CoV-2 fertőzés következtében kialakuló betegség sajátosságai miatt két ponton próbáltunk beavatkozni: (1) megakadályozni a vírus fertőzését és szaporodását, illetve (2) gátolni az immunrendszer önpusztító reakcióját a vírusfertőzés nyomán kialakuló szöveti károsodásra. Az első célpont ellen egyelőre nagyon kevés eredményt tudunk felmutatni, míg a második célpont ellen viszonylag hatásos védekezési módokat sikerült kialakítani. Ebben a cikkben az eddigi próbálkozások mellett a jövő ígéreteiről is szeretnénk rövid áttekintést adni.

MIÉRT NEHÉZ A VÍRUSOK ELLEN VÉDEKEZNI?

Az élővilág – baktériumok, Archeák, egysejtűek, gombák, növények és állatok – egységes abban a tekintetben, hogy valamennyien a kétszálú DNS-t használják genetikai információ-hordozóként. Valamennyien a DNS-ről mRNS-t írnak át, amelynek leolvasásával a riboszómák fehérjéket szintetizálnak. A vírusok elképesztően változatos örökítőanyag-választékot mutatnak: egy- vagy kétszálú DNS; egy- vagy kétszálú RNS; egységes vagy szegmentált genom. Az RNS genom lehet pozitív (mRNS irányítottságú), vagy negatív, de még a pozitív szálú RNS sem mindig működik mRNS-ként, esetenként csak minta egy duplaszálú DNS kialakításához. Tehát, amíg az élővilágban mindenki rokon, csak a rokonság mértéke változó, a „vírusokként” ismert lények valóságos „UFO”-k, akik genetikailag szinte semmi rokonságot nem mutatnak egymással. Az egyetlen közös bennük az, hogy önálló szaporodásra képtelenek (nem élnek), csak élő sejtekben képesek replikálódni. Ebből következik, hogy a gazdaszervezet sejtjeiben kell felvennünk a harcot ellenük, úgy, hogy a gazdában minél kisebb kárt okozunk.

A vírusellenes hatóanyagok fejlesztésének titka, hogy megtaláljuk azokat a létfontosságú molekuláris folyamatokat, amelyek az illető vírusokra jellemzőek és amelyek nem, vagy nem úgy folynak le az élő szervezetekben. Ezek megtalálása szempontjából elengedhetetlen, hogy nagyon jól ismerjük az ellenséget, pontosan tudjuk, melyek az „Achillesz sarkai”.

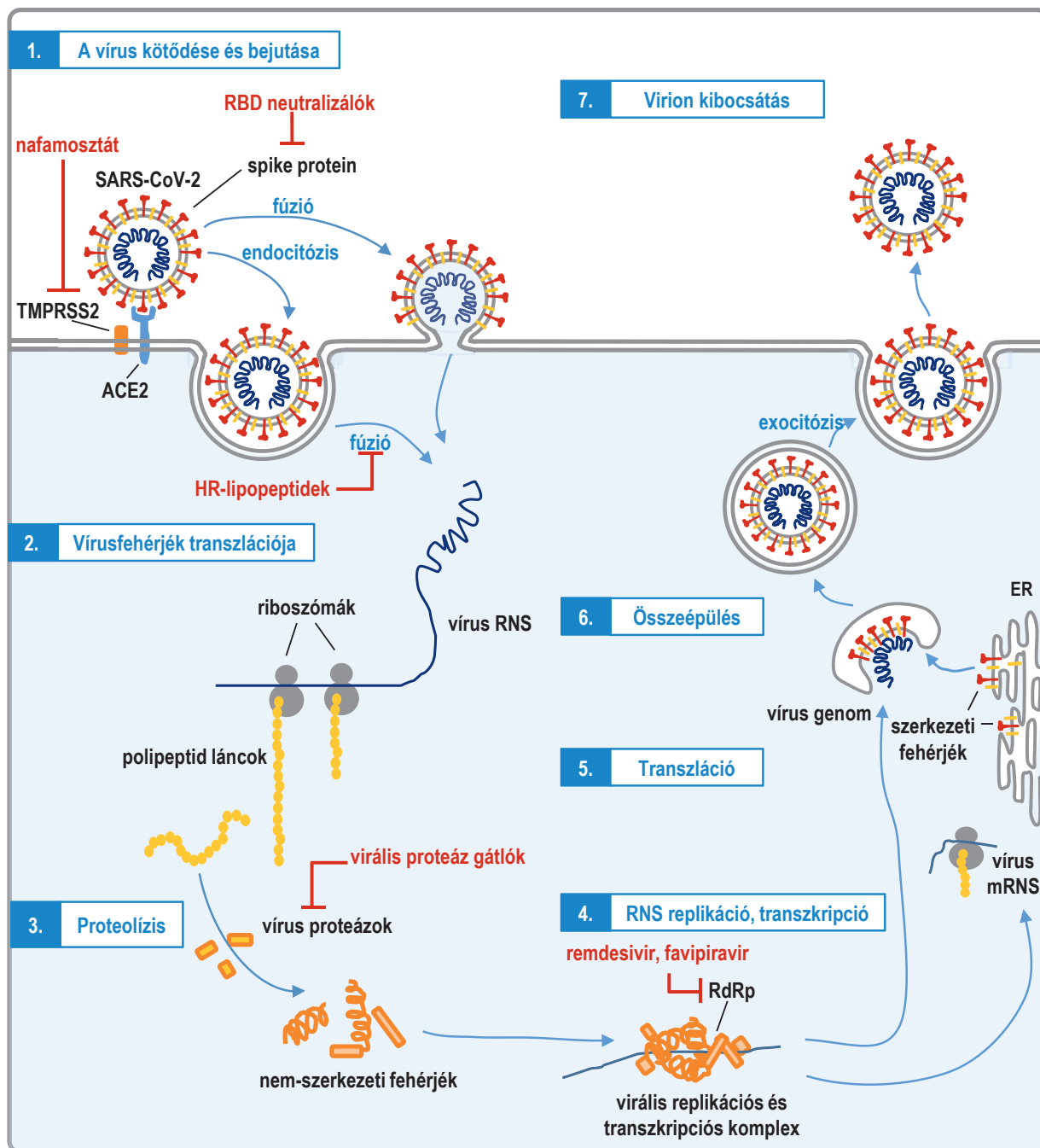


Ifj. Duda Ernő a Magyar Biotechnológiai Szövetség elnöke, a Szegedi Tudományegyetem címzetes egyetemi docense és az Aquincum Institute of Technology oktatója, a SOLVO Biotechnológiai Zrt. Vezérigazgatója, valamint a Medipredict Kft ügyvezetője. Élettudományi befektetőként is aktív az Aquincum Technology Incubator és a Creative Accelerator cégeken keresztül.

A SARS-COV-2 VÍRUS FERTŐZÉSI CIKLUSA

A koronavírusok fertőzési- és szaporodási mechanizmusai (1. ábra) annyira komplikáltak, hogy az ember azt gondolná, hogy ezekkel képtelenség fennmaradni. Sajnos, az élet rácsáfolta erre a vélekedésre. A légúti fertőzés számos vírus bevált stratégiája. A fertőzött egyén nyálkahártya sejtjeiben szaporodó vírus sejtpusztítása, a kialakuló immunválasz irritálja a gazdát, aki köhögéssel, tüsszköléssel próbálja tisztítani a légutakat. A generált cseppek szállítják a vírust, ha valaki belélegzi azokat, a fertőzés továbbterjed. A fertőzés első lépése a vírus bejutása a sejtekbe. A SARS-CoV-2 esetén ez a virális és a sejtthártya összeolvadása révén jön létre, ezáltal jut be a vírus genomja a citoplazmába. A vírus transzmembrán „tüskéfehérjeje”, az S (spike) fehérje nagy affinitással képes kötődni egyes sejtjeink felszínén megtalálható ACE-2-höz. Az ACE-2 egy karboxipeptidáz enzim, amely a vérnyomást fokozó angiotenzin II oktapeptidet hasítja inaktív terméké.

A rendkívül flexibilis S fehérje trimereket alkot a vírus felszínén és egy meghatározott helyen

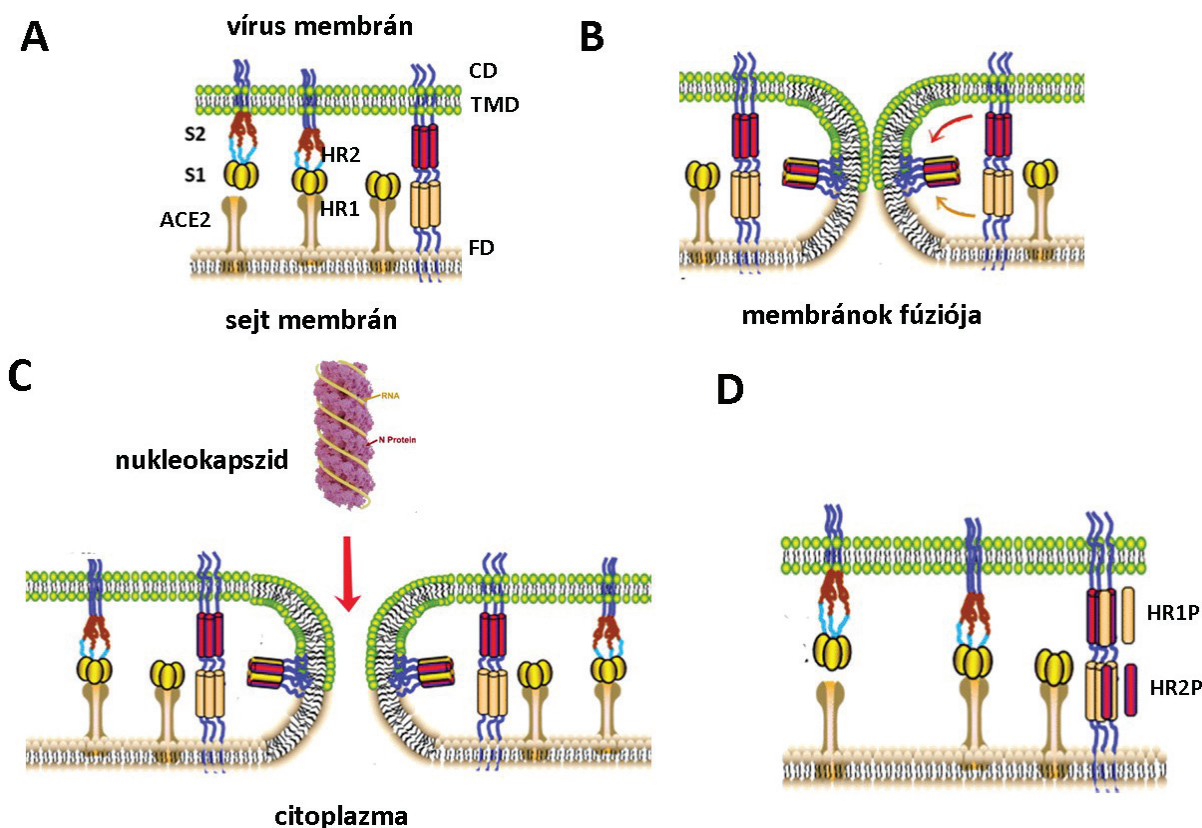


1. ábra A vírus szaporodási ciklusának egyszerűsített sémája (részletek a szövegben).

enzimatikusan vágható. Az ACE-2 receptorhoz kötött S trimert rendszerint egy transzmembrán proteáz, a TMPRSS2 hasítja el (de más enzimek is számításba jöhetnek). A vágás következtében az S fehérje impresszív szerkezeti átalakuláson megy keresztül és felszínre kerülnek azok a fúziós domének, amelyek kiváltják a két membrán összeolvadását. Ez a fertőzési folyamat rendkívül komplex és nagyon sajátos, tehát *ideális gyógyszerfejlesztési célpont*. Gátolhatjuk az ACE-2 és a vírus receptor-kötő doménjének

(receptor binding domain, RBD) kölcsönhatását, a proteáz aktivitását, az S konformációváltását, de magát a fúzió folyamatát is (2. ábra).

A vírus RNS-ből és N fehérjéből álló nukleokapszidja, amint bekerül a citoplazmába, mRNS-ként kezd működni. Az 5' végről leolvasott poliproteinben két fehérjebontó enzim is lakozik, a papainszerű (PLpro) és a kazein-3-szerű (C3Lpro) proteáz. Ezek felbontják a poliproteint és 11 (nem szerkezeti) fehérje keletkezik. Különleges módon, a riboszóma „tëve-



2. ábra A vírus sejtbe jutásának folyamata. (A) az S fehérje ACE2 kötését követően a proteáz szétvágja az S1 és S2 alegységeket. Az S1 kötve marad a receptorhoz, az S2 szerkezeti átalakuláson megy keresztül, megnyúlik és fúziós peptidjét beleilleszti a sejtmembránba. (B) A heptád ismétlődések egyesülése kiváltja a membránok fúzióját. (C) A membránfúzió lehetővé teszi a nukleokapszid bejutását a citoplazmába. (D) A heptád homológ peptidek (pl. HR1P) gátolják a heptádok összeolvadását, így a membránok fúzióját is.

déseként”, a leolvasási keretbeli ugrással (*frameshift*) néha a riboszóma tovább olvassa az RNS-t, így egy még nagyobb óriásfehérjét tud szintetizálni. Ennek darabolódása összesen 15 fehérjét eredményez, ezek között találjuk az RNS-függő RNS polimerázt (RdRp) és segítőit, amelyek szükségesek a replikatív kétszálú RNS (ds RNS), majd a virális RNS és vagy 10 egyedi mRNS szintéziséhez. A polimeráz mellett találjuk még a helikázt, a hibajavító enzimet és két (nem-szerkezeti) fehérjét. Utóbbiak a mRNS-eken 5' *cap* (az eukarióta mRNS-ek 5' végén található 7-metilguanozin) funkciót látnak el, eltitkolva a virális mRNS-eket a sejt „veszélyjelző” receptorai elől. Nyilván ez a bonyolult RNS szintetizáló rendszer a maga sajátosságaival megint kitűnő célpontnak ígérkezik a gyógyszerfejlesztés szempontjából. A proteázok gátlása lehetetlenné tenné az egyedi fehérjék termelését és működését, beleértve a vírus genom replikációját is. Ráadásul, a papainszerű proteáznak meghatározó szerepe van a vírusellenes interferon válasz gátlásában is, lehetővé téve a fertőzés korai szakaszában a vírus aka-

dálytalan szaporodását. Ennek gátlása megakadályozhatná a tüdőgyulladás kialakulását is, enyhe náthává alakítva a fertőzést.

A vírus szaporodását el lehetne érni a polimeráz gátlásával is, ez azért kézenfekvő célpont, mert az emberi szervezetben nincs RNS-függő RNS polimeráz, nem készül kétszálú RNS, vagy arról további mRNS. Nem véletlen, hogy már korábban számos olyan gátlószert kifejlesztettek, amelyek alkalmasak RNS vírusok (HIV, influenza, Ebola, stb.) szaporodásának megakadályozására.

A vírus, összerakódásának lépései során a sejt transzportmechanizmusait veszi igénybe. A membránnal (*envelope*) rendelkező vírusok és az extracelluláris vezikulumok számos tulajdonságban hasonlítanak egymásra és hasonló mechanizmusokat felhasználva kerülnek ki a sejtekből és be a sejtekbe és juttatják be tartalmukat a citoplazmába. Ebből következik, hogy e folyamatok gátlása nehezen megoldható a sejtek normális vezikuláris transzport mechanizmusaiba való durva beavatkozás nélkül.

A FERTŐZÉS, ILLETVE A VÍRUS SEJTBE JUTÁSÁNAK GÁTLÁSA

A receptorkötő domén neutralizálása

Az immunis egyének nyálkahártyáját szekretált IgA-dimer antitestek védik, amelyek – a vírus receptor-kötő doménjéhez kötődve – azonnal neutralizálni képesek a vírusokat. Lényegében ennek a mintájára fejlesztettek különféle molekulákat, amelyek orrspray formájában alkalmazva kompetitív gátlás révén megakadályozhatnák a vírus kapcsolódását a receptorhoz, megelőzve a fertőzési folyamatot.

Az Apeiron Biologics (Bécs, Ausztria) előállított egy humán rekombináns szolubilis ACE-2-t (hrsACE2), amely a transzmembrán ACE-2 ektodoménjének felel meg [1]. A fehérjétől kétféle hatást vártak: egyrészt, hogy védelmet biztosít a vírus fertőzésével szemben, másrészt, hogy gátolja a renin-angiotenzin rendszer hiperaktiválását, megvédi a vesét, szívet és tüdőt az angiotenzin II koncentrációjának megnövekedésétől. A hrsACE2 *in vitro* sejttenyészetekben és tüdő organoid kultúrákban többeszeresen csökkentette a vírus mennyiségét, bizonyítva, hogy kötődik és neutralizálja a virionokat. A készítményt egészséges önkénteseken (klinikai I. fázis) és SARS-CoV-2 fertőzött betegeken (II. fázis) is sikeresen kipróbálták, elfogadhatóan biztonságosnak bizonyult, a szérumból gyorsan eltűnt a vírus, és a hrsACE-2 nem akadályozta meg a betegeken a vírus-ellenes ellenanyag termelés megindulását.

Az ACE-2 ilyen analógjainak és a S fehérje kölcsönhatásának erőssége fokozható speciális fúziós fehérjék előállítása révén. Az immunglobulin nehézlánc 3. konstans doménjének (Fc3) és az ACE-2 ektodoménjének fúziójával előállított „microbody” gátolja a vírus bejutását a sejtbe, a vírus szaporodását sejttenyészetben és megvédi az egereket a vírus fertőzésével szemben. Az oldható ACE-2 (ektodomén) konstrukciónál tízszer hatásosabb és véd a (világszerte elterjedt) D614G mutánsával szemben [2]. E területnek magyar vonatkozása is van, Kacs Kovics Imre professzor vezetésével az ELTE és a Richter Gedeon Nyrt. is hasonló fúziós fehérje előállítását tűzte ki célul, amelyben az ACE-2 egy-egy darabja helyettesíti az immunglobulin molekula antigén kötő doménjait. Az állatkísérletek biztatóak.

Az ACE-2 ektodomén mono-, -di- és trimerjeinek kötődését vizsgálták egy közlemény szerzői a vírus trimer szerkezetű *spike* fehérjéjéhez [3]. Míg az előbbi kettő

77 nM-os, illetve 12–22 nM-os kötő affinitást mutatott, a trimer nagyságrendekkel erősebb kötődésre (60 pM) volt képes. Ez jóval meghaladja még az ellenanyagok és a vírus kölcsönhatásának erősségét is, így valóban hatásosan lenne képes gátolni a vírus fertőzését.

Interferon bevitel

Tudva, hogy az IFN gátlás mekkora előnyt jelent a vírus számára (ld. *A COVID immunológiai hatásainak fékezése*), több klinikai vizsgálat is indult a rekombináns IFN hatásának felmérésére a vírus ellen. A legeredményesebbnek az Egyesült Királyságban forgalomba került a béta IFN aeroszolként belélegezhető formája (SNG001, Synairgen) bizonyult, amelyet a tünetek megjelenésekor (vagy megelőzésként) érdemes használni [4]. A kezelt betegek gyorsabban gyógyultak, kevesebben kerültek intenzív osztályra és csökkent a halálozás is. Mivel az IFN évtizedek óta biztonságosan használt vírusellenes szer, használata nem igényelt klinikai vizsgálatokat.

A vírus RNS polimeráz hasítása

A végére egy kis *science fiction*. A sejtek genetikai módosítására használt legújabb technológiát, a CRISPR-Cas rendszert¹ használták fel sikerrel kísérleti állatok gyógyítására, a fertőzés megelőzésére egy tanulmányban [5]. Ez a technika egy nukleáz enzimmel szekvencia-specifikusan képes nukleinsavakat célpont elbontani, hatástalanítani. Nem kell hozzá más, mint egy rövid, szintetikus RNS darab (*guide* szekvencia), amelyik *komplementere* a megcélzott szekvenciának, adott esetben a vírus egyik (meghatározóan fontos) mRNS-ének. A kísérletben – a mRNS-alapú vakcinákhoz hasonló módon – a Cas13a enzim mRNS-ét és a SARS-CoV-2 RNS polimeráz enzimével komplementer *guide* RNS-t juttatták be sejttenyészetekbe, illetve kísérleti állatok légúti epitél sejteibe. A sejtekben kifejeződő enzim, a megfelelő *guide* segítségével képes volt megsemmisíteni a sejtekbe jutó vírusok replikációjáért felelős polimerázt, tökéletesen megakadályozva a vírus szaporodását. A belélegeztetéssel bejuttatott védelemnek az a legnagyobb erénye, hogy különböző vírusok esetében csak a rövid *guide* szekvenciáját kell megváltoztatni, aminek szintézise napok alatt megoldható lenne.

¹ Bakteriális endonukleáz, amely egy (komplementer) RNS molekula segítségével szekvencia-specifikusan képes hasítani nukleinsav szekvenciákat (ld. pl. *Gyógyszerészet*. 2021;65:37-42.).

FÚZIÓGÁTLÓK

Gátlás az S-fehérjén keresztül

Az S fehérjén belül létezik két (heptád ismétlődés, HR1 és HR2) szekvencia, amelyek kölcsönhatása szükséges a membránok fúziójának kiváltásához. Egy olyan peptid, amelynek szekvenciája és konformációja megegyezik a HR2-ével, gátolni tudja a két heptád kölcsönhatását, a fúzió kiváltását. A peptid konjugációja egy koleszterin molekulával jelentősen megnöveli a peptid stabilitását és gátló aktivitását. Az IPB02 néven említett molekula IC_{50} értéke $0,08 \mu M$ volt egy olyan *in vitro* rendszerben, amelyben tenyésztett sejteket és vírust használtak [6]. Két közlemény is beszámolt nagyon hasonló konstrukciókról és hasonló hatásos fúzió gátlásról [7,8]. Az egyik csoport EK1C4 lipopeptidjének fúziógátló, illetve fertőzésgátló IC_{50} értéke 1,3, illetve $15,8 nM$ volt! Ez a molekula állatkísérletben is bizonyított, az (ártalmatlan nátha koronavírus) HCoV-OC43 fertőzésével szemben hatáson védte a kísérleti egereket [8].

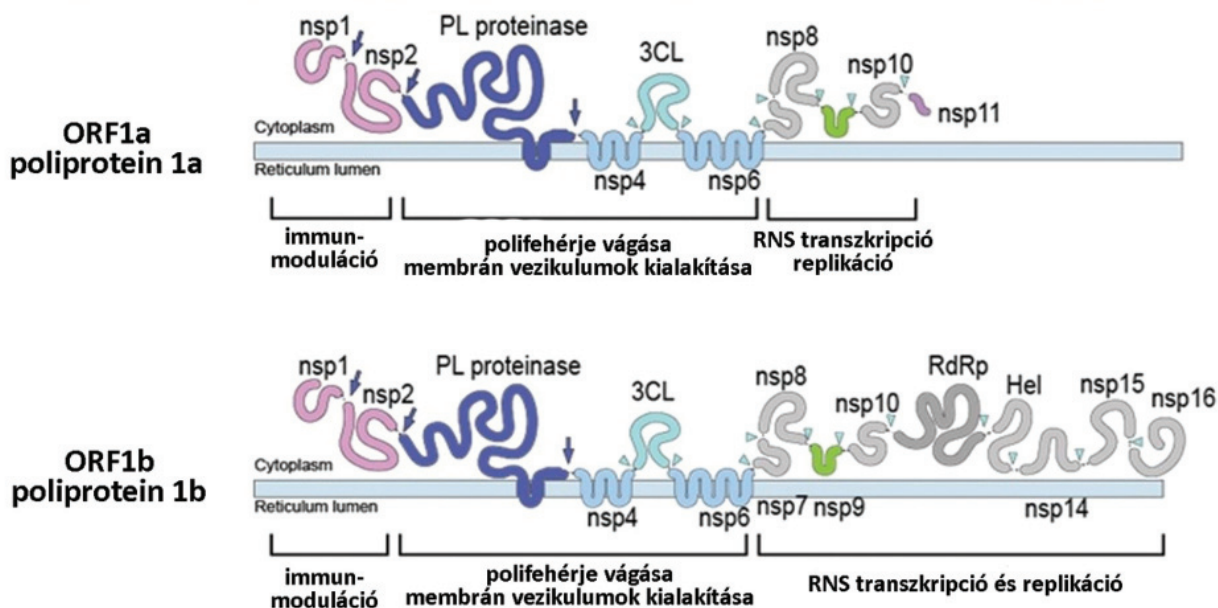
A fúzió kiváltásához szükség van az S fehérje drasztikus szerkezetváltozására. Ezt képes megakadályozni a C-végen elhelyezkedő HR2-t utánzó peptid, ami így a fertőzést is képes kivédeni. A peptid

lipiddel történő módosítása fokozza annak gátló hatását és stabilizálja a peptidet. Az így kialakított molekula napi intranazális adagolása (orrspray) megvédte a kísérleti állatokat a fertőzéstől, még akkor is, ha folyamatosan beteg állatokkal tartották őket együtt. A kezeletlen állatok 100 %-a megfertőződött hasonló körülmények között. A készítmény stabilitása lehetőséget ad arra, hogy preventív célokra emberi populációban is felhasználható legyen [9].

Hidroxiklorokin és ivermektin

A malária ellen használt hidroxiklorokin is képes gátolni a membránok fúzióját, ezért logikusnak látszott felhasználni a koronavírus betegség kezelésére is. A korai, nagy publicitást kapott pozitív eredményeket a későbbi vizsgálatok egyértelműen cáfolták, a WHO ma már határozottan tiltja a hidroxiklorokin használatát.

A négy támadásponton ható, többek között a nukleáris transzportot is gátló, elsődlegesen parazitaellenes szerként kifejlesztett ivermektin COVID-19-ben történő hatékonyságáról számos cikk jelent meg [10]. 2020 márciusától eddig mintegy 15 000 ember bevonásával 46 klinikai vizsgálat zárult le COVID-19-ben profilaktikusan, enyhe, közepesúlyos és súlyos állapotban az ivermektint önállóan vagy kombinációban al-



3. ábra A vírus transzlációjának korai lépései. A virális genom mRNS orientációjú, 5' végéről két ORF olvasódik le. A fehérjeszintézis elsődleges termékei polifehérjék, amelyeket a PLpro és c3Clpro enzimek vágnak működőképes fehérjékké. Az nsp 11 elején esetenként a riboszóma leolvasási keretet (*frame*) vált és tovább olvassa az RNS-t, így öt további fehérjével hosszabb poliprotein keletkezik. Az immunmodulációban (IFN válasz gátlása) a PL proteáz is részt vesz (ubikvitináz hatása révén). A szerkezeti fehérjék és a járulékos fehérjék szintézise nem a genomi RNS-ről, hanem egyedi mRNS-ekről történik, amelyeket már az RNS-függő RNS-polimeráz termel a fertőzés következő szakaszában.

kalmazva. 43 pozitív eredményt, az összes vizsgálat metaanalízise 72%-os javulást mutatott, számos pedig még folyamatban van [11]. Magyarországon az OGYÉI és az ETT-KFEB 2021 januárban engedélyezett egy ket-tős vak, randomizált placebo kontrollált fázis II vizsgálatot ivermektinnel, amelyben COVID-19 pozitív enyhe vagy tünetmentes 18–65 év közötti betegekben tanulmányozzák a szer hatását és mellékhatásprofilját² [12].

PROTEÁZGÁTLÓK

A TMPRSS2 egyik gátlószere az FDA által jóváhagyott (hasnyálmirigygyulladás ellen használt) nafamosztát-mezilát. Korábban már rájöttek, hogy gátolja a SARS-1 és MERS (Közel-keleti légúti koronavírus, *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) bejutását a sejtekbe [13]. Nanomoláris koncentrációkban képes gátolni a SARS-CoV-2 fertőzést tenyésztett tüdőepitél sejtekben. Komplement- és gyulladásgátló hatással is rendelkezik, csökkenti a gyulladásos citokinek termelődését is, ráadásul antikoaguláns aktivitása is ismert. (2021. március elején még sem az ausztrál, sem a szenegáli klinikai kipróbálások eredményei nem hozzáférhetők.)

A PLpro enzim glutamin után hasítja el a polipeptid láncokat (3. ábra), az emberi sejtekben nincs hasonló aktivitás. A korábbi gyilkos koronavírusok vizsgálata során már leírtak olyan naftalin-származék PLpro gátlószereket, amelyek nM-os koncentrációkban gátolták a vírusok szaporodását sejtenyészetekben [14]. Ismerve a SARS-CoV-2 PLpro szerkezetét, egy munkacsoport végigszkrínelte az összes FDA által jóváhagyott, illetve a fejlesztés késői szakaszában levő hatóanyagot és egyetlen egyet sem talált, amely alkalmas lenne az enzim gátlására. A korábbi SARS vírus elleni hatóanyagok között azonban akadt egy (Rac5c), amelyik *in vitro* 0,8 μ M koncentrációban 50% gátlást tudott elérni és 11 μ M-nál már gátolta a vírus szaporodását [15].

A *Science*-ben egy munkacsoport pár hete írta le 32 új, bicikloprolin tartalmú vegyület szintézisét, köztük nagyon hatásosakat (IC_{50} 7,6 nM), amelyek patkányokban orális vagy intraperitoneális alkalmazás során jelentősen gátolták a vírus szaporodását és a tüdőléziók kialakulását [16].

2 Az EMA 2021.03.22-én kiadott állásfoglalása a jelenleg rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatok alapján nem ajánlja az ivermektin alkalmazását COVID-19 terápiájában, klinikai vizsgálatok keretein kívül, és hangsúlyozza további, jól tervezett klinikai vizsgálatok szükségességét. (a szerk.)

A VÍRUS REPLIKÁCIÓJÁT GÁTLÓ SZEREK

Kezdettől nagyon reménykedtünk, hogy az „újrahasznosított”, széleskörű antivirális hatással rendelkező gyógyszerek közül néhány igazán hatásosnak bizonyul. Elsősorban az RNS vírusok (influenza, parainfluenza, flavi- és retrovírusok) ellen alkalmazott szerek jöttek számításba, mint pl. a lopinavir-ritonavir (Kaletra), a remdesivir, a favipiravir. Sajnos a Kaletráról már májusban kiderült, hogy a kontrollált, randomizált klinikai kipróbálás során (199 betegen) semmilyen előnyös hatással nem bírt, sem a halálozás, sem a lélegeztetés, vagy a betegség lefolyása tekintetében [17].

Remdesivir

A remdesivirt (Veklury), egy nukleozid analógot a Gilead Sciences fejlesztette ki az Ebola vírus ellen. Bár a laboratóriumi adatok nagyon biztatóak voltak, a betegekben nem váltotta be a hozzá fűződő reményeket. A koronavírus járvány elején már Kínában is használták, Kína, India, Pakisztán és Irán is gyártotta. A remdesivir nagy klinikai kipróbálásáról a végső riport [18] azt találta, hogy a gyógyszer – amelynek az előállítását a Richter Gedeon Nyrt. is figyelemre méltó gyorsasággal megoldotta – szignifikáns, de távolról sem drasztikus gátló hatást fejtett ki a vírussal szemben. 23-26 %-kal mérsékelte a halálozást, harmadával csökkentette a felépüléshez szükséges időt, vagy azoknál, akik oxigénre szorultak, az oxigénigényes állapotot.

Favipiravir

A favipiravir (Avigan), ami egy pirazin-karboxamid származék [19], amit eredetileg influenza vírusok ellen fejlesztettek ki Japánban (Toyama/Fujifilm), de főleg Kínában gyártanak (Zhejiang Hisun Pharma Co.). Kínában (kevésbé igényes klinikai kísérletekben) hatékonyabbnak találták a ritonavir-lopinavir kombinációnál. Az USA-n kívül Japánban, Szaúd-Arábiában, Indiában, Oroszországban végeztek klinikai kísérleteket, többnyire hatásosnak találták, de itt sem volt szó látványos gyógyulásokról. Előnye, hogy orálisan adható. Mint minden RNS polimerázgátló, ez is csak akkor bizonyult hatásosnak, ha a fertőzés korai stádiumában kezdték meg a kezelést vele [20]. A remdesivirrel szemben itt számottevő teratogén potenciállal, embriotoxicitással is számolni kell, amit termékeny korú nők esetében figyelembe kell venni.



Hazánkban – orvosi kezdeményezésre – bevezették, hogy a tünetek megjelenésekor a háziorvos vagy a mentős elláthatja vele a beteget, hogy a vírus szaporodásának korai akadályozásával megpróbálják enyhíteni a tüneteket, megelőzve a kórházi kezelés szükségességét. Háziorvos is felírhatja és gyógyszerértárban kiváltható.

Egyéb replikációgátlók

Egy új ribonukleozid analóg RNS-polimeráz gátló-szerrel, a molnupiravirral nagyon biztató eredményeket értek el (II. fázisú klinikai kipróbálások során). Ez a szer is frissen fertőzött betegek kezelésére alkalmas. A 182 betegben 3 nap orális molnupiravir kezelés után jelentősen csökkent a vírustiter a kontrollokhoz képest, 5 nap után pedig nem lehetett náluk vírust kimutatni, szemben a kontrollokkal [21].

A más vírusoknál bevált gyógyszerek hatástalanságára az lehet a magyarázat, hogy a koronavírus nsp14 egy bifunkcionális enzim: egyrészt guanin N7-metiltranszferáz („capping” enzim), másrészt kofaktorával, az nsp10-zel 3'-5' exoribonukleáz (ExoN) aktivitásra is képes. Amikor a beépült nukleotid analóg miatt megakad a lánc szintézise, vagy rendellenes nukleotid beépülést (*mismatch*) észlel, ez az enzim „hibajavító enzimmént” képes eltávolítani a lánc 3' végéről néhány nukleotidot, újabb esélyt adva a vírusnak az RNS-szintézis folytatására [22].

A COVID IMMUNOLÓGIAI HATÁSAINAK FÉKEZÉSE

A SARS-CoV-2 vírus úgynevezett járulékos fehérjei interferálnak az egyes típusú interferonok (IFN) termelődésével és az interferonok hatására kialakuló vírus-rezisztens állapot létrejöttével [23]. Ennek következtében egyes emberekben a vírus napokig akadálytalanul képes szaporodni még az alsó légutakban is. Az elpusztított sejtekből felszabaduló „veszélyt” jelző anyagok aktiválják a fagocitákat és azok gyulladásos citokinek (TNF, IL-1béta, IL-6, stb.) termelésébe kezdenek. Az elkésett, és esetenként túlpörgetett gyulladásos reakció, amit citokin- (vagy bradikinin-) viharak ismernek, akár a beteg halálához is vezethet. Ezt a jelenséget a szepszises betegeknél és az elmúlt években a daganatos betegek immunterápiájánál is megfigyelték.

A citokinvihar megállítása szempontjából meghatározóan fontos a pontos időzítés: a túl korán alkalmazott gátlással a vírusnak kedvezünk, egy kis késés viszont már nem tudja megakadályozni a visszafordíthatatlanná váló folyamatot. A klinikai beavatkozás leg-

olcsóbb, és nagyon hatásos eszköze a szteroid terápia (pl. dexametazon). E mellett számításba jönnek a gyulladásos citokinek hatását gátló monoklonális ellenanyagok („biológiai” terápiák). Elsősorban az IL-6 hatását gátló tocilizumab vagy sarilumab került alkalmazásra, magában, vagy dexametazonnal kombinálva [24,25].

Egyelőre tudományos folyóiratokban nincs nyoma, de sajtóhírek szerint izraeli kutatók inhalálható exoszómális CD24 készítménnyel is eredményesen gátolták a pusztító citokintermelés beindulását súlyos betegekben (klinika I. fázisban).

„HOSSZÚ COVID”

Egyre több adat mutatja, hogy a koronavírus fertőzésnek az akut formája mellett súlyos, hosszabb távú következményei (ún. „long COVID”) is lehetnek. A gyógyulás egyeseknél nagyon hosszan tart, a gyengeség, légszomj hónapokon keresztül megmarad, tünetek vallanak arról, hogy a tüdő mellett a szív, az érrendszer, a vese, vagy a központi idegrendszer is károsodhatott. A szakirodalomban már *post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection* (PASC) néven is emlegetik ezt a tünetegyüttest [26], aminek egyes feltételezések szerint autoimmun okai is vannak. Gyermekeknél ritka, de potenciálisan súlyos szövődmény a sokszervi érgyulladás (*multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) [27].

Ellentétben az akut betegséggel, ahol világos gyógy-szerfejlesztési célpontokat lehet látni, az elhúzódó gyulladás esetében még csak sötétben tapogatózunk. Tekintve, hogy több százmilliónyi, fertőzéssel átesett emberről van szó, ha a PASC csak pár százalékát érinti ezeknek, akkor is tömegekről van szó és ez komoly kihívást fog jelenteni a gyógyszeripar számára.

ZÁRSÓ

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a járvány megállítására, vagy a betegség megelőzésére, kezelésére nem látszik rövid távú remény. Azonban igazán hatásos gyógyszerek előállítására számos eredeti megoldás kínálkozik, mind a fertőzés megakadályozására, mind pedig a kialakult betegség kezelésére. A molekuláris biológia és a géntechnológia valóban csodát művelt a védőoltások elkészítésénél gyors kifejlesztésével, meglátjuk, hogy a gyógyszerkémia képes lesz-e hasonlóan felpörgetett iramot diktálni, hogy megszabadulhassunk a gazdaságot és életünk minőségét drasztikusan romboló koronavírus járványtól.

Irodalom

1. Zoufaly A, Poglitsch M, et al. Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8:1154-8. – 2. Tada T, Fan C, et al. An ACE2 microbody containing a single immunoglobulin Fc domain is a potent inhibitor of SARS-CoV-2. *Cell Rep.* 2020;33:108528. – 3. Xiao T, Lu J, et al. A trimeric human angiotensin-converting enzyme 2 as an anti-SARS-CoV-2 agent. *Nat Struct Mol Biol.* 2021;28:202-9. – 4. Monk PD, Marsden RJ, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:196-206. – 5. Blanchard EL, Vanover D, et al. Treatment of influenza and SARS-CoV-2 infections via mRNA-encoded Cas13a in rodents. *Nat Biotechnol.* 2021;doi: 10.1038/s41587-021-00822-w. – 6. Zhu Y, Yu D, et al. Design of potent membrane fusion inhibitors against SARS-CoV-2, an emerging coronavirus with high fusogenic activity. *J Virol.* 2020;94:e00635-20. – 7. Outlaw VK, Bovier FT, et al. Inhibition of coronavirus entry in vitro and ex vivo by a lipid-conjugated peptide derived from the SARS-CoV-2 spike glycoprotein HRC domain. *mBio.* 2020;11:e01935-20. – 8. Xia S, Liu M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res.* 2020;30:343-55. – 9. de Vries RD, Schmitz KS, et al. Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct-contact SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Science.* 2021:eabf4896. – 10. Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a broad-spectrum host-directed antiviral: The real Ddeal? *Cells.* 2020;9:2100. – 11. Ivermectin for COVID-19 [online adatbázis]. <https://c19ivermectin.com> (2021.03.22.) – 12. Merck's Stromectol (Ivermectin) used in Hungarian clinical trial targeting mild COVID-19 cases during worst pandemic spike in Eastern Europe. (2021.03.15.) <https://trialsitenews.com/mercks-stromectol-ivermectin-used-in-hungarian-clinical-trial-targeting-mild-covid-19-cases-during-worst-pandemic-spike-in-eastern-europe/> – 13. Hoffmann M, Schroeder S, et al. Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: New treatment option for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e00754-20. – 14. Báez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res.* 2015;115:21-38. – 15. Klemm T, Ebert G, et al. Mechanism and inhibition of the papain-like protease, PLpro, of SARS-CoV-2. *EMBO J.* 2020;39:e106275. – 16. Qiao J, Li YS, et al. SARS-CoV-2 Mpro inhibitors with antiviral activity in a transgenic mouse model. *Science.* 2021:eabf1611. – 17. Cao B, Wang Y, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-99. – 18. Beigel JH, Tomashek KM, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813-26. – 19. Furuta Y, Takahashi K, et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009;82:95-102. – 20. Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:242-7. – 21. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol.* 2021;6:11-8. – 22. Ferron F, Subissi L, et al. Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:E162-E171. – 23. Yuen CK, Lam JY, et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1418-28. – 24. Stone JH, Frigault MJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2333-44. – 25. Gupta S, Wang W, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181:41-51. – 26. Logue JK, Franko NM, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e210830. – 27. Dufort EM, Koumans EH, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383:347-58.

DUDA E JR, RAGÓ ZS, BELLA ZS, DUDA E: *Drugs against SARS-CoV-2 virus*

Though scientists predicted the appearance of it, the coronavirus pandemic caught the modern society by surprise. It is having a catastrophic impact on human health. Unfortunately re-utilized anti-viral drugs did not prove to be effective against the replication of the virus. So, gaining control of the pandemic will depend on the interruption of transmission chains with stringent distancing measures until vaccine-induced herd immunity hopefully arises. However, several unique features of the infection and replication of the virus provide us with excellent targets for development of effective anti-coronavirus medicines. This paper is dealing with obvious targets and potential future therapeutics.

¹SOLVO Biotechnológiai Zrt., Medipredict Kft.

² Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

³ Szegedi Tudományegyetem, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, 6725 Szeged, Tisza Lajos krt. 111.

⁴Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Biológiai Intézet, 6720 Szeged, Somogyi u. 4.

*levelező szerző: duda@solvo.com

Oláh Andrea, Biró Krisztina, Papp Ádám, Buchholcz Gyula*

COVID-19 terápia

Fókuszban a favipiravir és a remdesivir

Az új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzés gyorsan világméretű pandémiává fejlődött. Közleményünk közzétételének időpontjában már bizonyított, hogy néhány vírusellenes szer klinikailag hatékony a fertőzés leküzdésére. Jelenleg a favipiravirt és a remdesivirt tartják a legígéretesebb hatóanyagoknak, ezek az RNS-függő RNS-polimeráz (RdRp) aktivitásának gátlásával működnek. Közleményünk bemutatja a COVID-19 terápiájának lehetőségeit, külön kiemelve a favipiravir és remdesivir klinikai alkalmazására vonatkozó adatokat.

BEVEZETÉS

A napjainkban dúló koronavírus-járvány az utóbbi évtizedek egyik legnagyobb kihívása elé állítja a világ minden országának gazdaságát és egészségügyi ellátórendszerét. A védőoltások megjelenésével ugyan mérföldkőhöz érkezett a világjárvány elleni küzdelem, azonban ma még jelentős erőket köt le a koronavírusban megbetegedettek megmentése.

A koronavírusok lipidburokkal rendelkező, pozitív egyszálú RNS vírusok, amelyek embert és számos állatfajt képesek megbetegíteni. Négy humán koronavírus (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 és HCoV-HKU1) enyhe tünetek formájában okoz megbetegedést, míg a közel-keleti MERS-CoV és a 2000-es években azonosított SARS-CoV vírusok életveszélyes légúti infekciót is eredményezhetnek. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2019 év végén a Vuhanból kiinduló tüdőgyulladás-járvány hátterében egy újonnan felfedezett koronavírusat azonosított. Ez a megbetegedés 2020 februárjában COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), a légúti tünetegyüttest okozó koronavírus pedig SARS-CoV-2 néven vált ismertté [1].

Terjedése jellemzően emberről emberre, cseppfertőzéssel történik a fertőzött váladékokkal történő direkt, vagy indirekt kontaktussal. A lappangási idő a jelenlegi tapasztalatok szerint általában 5-6 nap, de 1-14 nap is lehet. A Kínai Betegségmegelőzési Központ jelentései alapján az infekció az esetek 80%-ában enyhe, vagy közepesen súlyos lefolyású. Azonban a betegség súlyos tünetekkel is járhat (diszpnoe, hipoxia, jelentős tüdőérintettség) emellett a betegek hat százalékánál kritikus állapot (légzési elégtelenség, szeptikus sokk, többszervi elégtelenség) léphet fel. Bi-



Oláh Andrea 2011-ben diplomázott a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Néhány év közforgalomban szerzett tapasztalat után a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Egyetemi Gyógyszertárában folytatta gyógyszerészi pályafutását. 2018 áprilisában kórházi-klinikai szakvizsgát szerzett, jelenleg a napi kórházi rutin mellett az intézményi klinikai gyógyszerészeti szolgálat és az antibiotikum stewardship rendszer működtetésében lát el supervisor feladatokat.

zonyos rizikófaktorok jelenléte esetén, mint az idős-kor, dohányzás, elhízás, társbetegségek (diabétesz, magas vérnyomás, krónikus tüdőbetegség, daganatok, krónikus vesebetegség), immunszupprimált állapot, nagyobb eséllyel alakul ki súlyos lefolyású kórkép, illetve a tanulmányok fokozott mortalitásról számolnak be [1,2].

TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

A vírus elleni küzdelem során számos ismert hatóanyagot próbálnak bevetni. Mivel a gyógyszerfejlesztés időigényes folyamat, ezért a klinikai vizsgálatok jelentős része inkább ismert gyógyszerek indikációbővítéssel történő alkalmazására irányul. Az előzőekből adódóan az szinte általános, hogy a COVID-19 terápiában alkalmazott gyógyszerekkel való kezelés *off label* (indikáción túli gyógyszeralkalmazás-ként) történik, vagy a készítmény sürgősséggel engedélyezett és fokozott felügyelet alatt áll. A 67/2020. Korm. rendelet szerint veszélyhelyzet ideje alatt a hazai betegellátásban indikáción túli gyógyszeralkalmazás körébe sorolható COVID-19 terápiák megkezdéséhez OGYÉI engedély előzetes kérelmezése nem

szükséges. Az *off label* gyógyszeralkalmazásról utólagosan kell jelentést tenni az OGYÉI részére, legkésőbb a veszélyhelyzet megszűnésétől számított 90 napon belül. A terápiás eljárásrendek majdhogynem napról-napra változnak és ezzel együtt a gyógyszer-választék is. Mivel kevés bizonyíték és klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezek alkalmazásával kapcsolatban, ezért az adekvát kezelés megválasztása, a gyógyszerinterakciók és más kockázati tényezők felmérése, valamint a betegek megfelelő tájékoztatása különös körülményt igényelnek. A COVID-19 gyógyszeres terápiája a betegség virális és gyulladásos fázisa alapján csoportosítható [3,4].

Immunrendszerre ható szerek

A súlyos állapotú COVID-19 pneumóniában szenvedő betegek esetében már a kezdeti szakaszban meg kell kezdeni a kortikoszteroidok (pl.: dexametazon) megfelelő és rövid ideig tartó alkalmazását, hogy a citokin-kaskád gátlásával a megbetegedés ne progrediáljon. Ugyanis az infekció kritikus állapotig történő súlyosbodásával hipoxaemia, citokinvihar, valamint koinfekciók alakulhatnak ki, amelyek sokkot, szöveti perfúziós zavart és akár többszervi elégtelenséget is okozhatnak. Immunszuppresszív kezelésben részesülő, tartósan hospitalizált betegeknél gyakran szekunder bakteriális, vagy gomba infekciók léphetnek fel, mint például a lélegeztetéssel összefüggő pneumonia, a kánül-asszociált véráramfertőzés és candidaemia, melyek gyanúja esetén antibiotikum és/vagy antifungális terápia indítása indokolt lehet [1,5-6].

A fertőzéssel összefüggő citokinvihar hátterében az interleukin-6 (IL-6) emelkedett szintjét figyelték meg. Az IL-6 receptor gátló tocilizumab mortalitáscsökkentő hatását több klinikai vizsgálatban tanulmányozták, amelyek ellentmondásos eredményeket mutattak. Egy randomizált, kettősvak, placebo kontrollált vizsgálatban 243 súlyos, többnyire 65 év feletti beteget vizsgálva megállapították, hogy a tocilizumab alkalmazás a placeboval összehasonlítva nem eredményezett szignifikáns különbséget a progresszió és mortalitás szempontjából, amelyet a gyártó is közzétett [7,8]. Ezzel szemben egy 803 intenzív osztályos ellátást igénylő beteg körében végzett klinikai vizsgálat a 24 órán belül megkezdett IL-6 gátló kezelés pozitív hatásairól számolt be [9].

Újabb tanulmányok szerint a JAK-inhibitorok meggátolják a vírus gazdasejtbe történő bejutását és eredeti javallatuknak megfelelően gátolják

egyes gyulladásos faktorok felszabadulását, így megakadályozva a citokinvihar kialakulását. A forgalomban lévő készítmények közül a baricitinibet és a ruxolitinibet alkalmazták súlyos COVID-19 fertőzött betegeknél, amelyek eredményesnek mutatkoztak a betegség virális és gyulladásos szakaszában egyaránt. A vizsgálatokban résztvevő betegek más gyógyszereket (szteroid gyulladáscsökkentők, antivirális szerek) is kaptak, ezért önmagában a JAK-gátlók hatékonyságát nehéz megítélni. A hatásosságot és biztonságosságot igazoló klinikai vizsgálatok még jelenleg is folynak [5,10-12].

2020 novemberében az FDA sürgősséggel törzskönyvezte a Regeneron Pharmaceuticals, Inc. által kifejlesztett kombinált hatóanyagú, humán és humanizált egerből származó monoklonális antitest (casirivimab és imdevimab) gyógyszerét, amely képes lehet megakadályozni a betegség progresszióját és szignifikánsan csökkentheti a halálozást. Az Eli Lilly & Co. neutralizáló antitest készítménye (bamlanivimab) 2021 februárjától már hazánkban is elérhető, amit ha időben kezdenek el alkalmazni, akkor jelentősen javítja a klinikai tüneteket és így elkerülhető a kórházi ápolás [1,13].

Vírusellenes szerek

Általánosságban elmondható, hogy a korai vírusellenes kezelés csökkenti a kritikus esetek előfordulását. Számos, a járvány első hullámában alkalmazott gyógyszerről bebizonyosodott, hogy nem hatékonyak COVID-19 kezelésére és/vagy a várható előnyök nem haladják meg az esetleges kockázatokat. A maláriaellenes klorokin és a reumatoid arthritis kezelésére szolgáló hidroxiklorokin *in vitro* hatékonyak bizonyultak a koronavírusszal szemben. Azt tapasztalták, hogy azitromicinnel kombinálva a vírusellenes aktivitás fokozódik, amelynek hátterében az endocitózis és a vírusreplikáció gátlása, valamint a makrolidok gyulladáscsökkentő hatása áll. A pozitív hatásmechanizmus ellenére 2020 júniusában az Egyesült Államokban az FDA visszavonta a klorokin és hidroxiklorokin alkalmazására vonatkozó sürgősségi felhasználási engedélyt, mivel a várható előnyök (azitromicinnel vagy anélkül) nem haladták meg a kockázatokat [13-15]. Megfigyelték, hogy a kombinációval végzett kezelés glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányos betegeknél hemolízist eredményezett [16]. Egyes tanulmányok rávilágítottak a fent említett hatóanyagok egyéb mellékhatásaira is, mint a QT-megnyúlás, aritmiák, amelyek

fokozzák a halálozás előfordulását [17]. A HIV kezelésére törzskönyvezett lopinavirt és ritonavirt *in vitro* szintén hatásosnak találták SARS-CoV-2-vel szemben, azonban a klinikai vizsgálatok az *in vivo* hatékonyságot nem bizonyították. Az egyik ezek közül egy randomizált, kontrollált, nyílt vizsgálat, amelyet a *Lancet* 2020 októberében publikált. A vizsgálatba bevont betegek közül 1616 kapott lopinavirt és ritonavirt, 3424 beteg pedig standard kezelést. A kezelés kezdetétől számítva 28 napon belül a lopinavir/ritonavirt alkalmazók közül 324 (23%), a kontroll csoport tagjai közül pedig 726 (22%) beteg halt meg. A kezelés során gépi lélegeztetésre szoruló betegek aránya és a gyógyultan távozók kórházi ápolási napjainak száma sem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. A hatóanyag nem jól tolerálható, főleg az erős gasztrointesztinális mellékhatásai miatt, így a lopinavir/ritonavir adása nem ajánlott COVID-19 kezelésében [18,19]. Az állatgyógyászatból ismert ivermektin parazitaellenes szer, *in vivo* aktivitást mutat egyes vírusok ellen, de egyelőre nincs bizonyított terápiás haszna. Az ivermektin jól tolerálható, de megalapozott klinikai vizsgálatokra van szükség a hatásosság és biztonságosság megállapításához [20, 21].

Az antivirális szerek egyik legfőbb támadáspontja az RNS-függő RNS polimeráz, amelyre az elmúlt években több specifikus gátlószert is kifejlesztettek. A COVID-19 fertőzést okozó vírus egy RNS vírus (ahogyan az influenza- és az Ebola-vírus is), így a betegség kezelésében leginkább az influenzavírus ellenes favipiravir és az Ebola-vírus ellen kifejlesztett remdesivir került előtérbe. Magyarországon ezeket a gyógyszereket 2020 második felében törzskönyvezték, amelyek központi elosztással, térítésmentesen jutnak el az egészségügyi szolgáltatókhoz (a kézirat benyújtásakor a Favipiravir Egis 200 mg 40x filmtabletta már a közforgalomban is elérhető vényköteles, térítésmentes készítmény). A készítmények expedálása több intézményben is gyógyszerészi felügyelet mellett, betegre szólóan történik [3].

FAVIPIRAVIR

A favipiravir egy pirazin-karboxamid származék (Toyama Chemical, Fujifilm Group 2014), amely purin nukleotid-bázis analóggént, kompetitív módon gátolja az RNS vírusok RNS-függő-RNS-polimerázát (RdRp). Eredetileg a favipiravirt Japánban oszeltamivir- és zanamavir- rezisztens, valamint nem komplikált influenza vírus (szezoná-

lis Influenza A, H5N1, H1N1, Influenza B, Influenza C) okozta fertőzés kezelésére hagyták jóvá. Széles antivirális spektrummal rendelkezik – mely részben hatásmechanizmusának a következménye – és hatékonynak bizonyult az *arenaviridae*, *bunyaviridae*, *filoviridae*, *rhabdoviridae*, *flaviviridae*, *togaviridae*, *picornaviridae*, *calciviridae* családok ellen is [22–24].

Hatásmechanizmus, klinikai hatékonyság

A favipiravir egy *prodrug*, intracellularis térbe történő felvételét követően foszforiláción megy keresztül feltehetően a HGPRT (humán hipoxantin guanin foszforiboziltranszferáz) enzim segítségével [25]. A keletkező aktív favipiravir-RTP (favipiravir-ribofuranozil-5'-trifoszfát) szubsztátja a virális RdRp-nek. Az aktív favipiravir-RTP képződése csökken purin nukleozidok, vagy nukleotid-bázisok jelenléte mellett. Emberben nem található RdRp, azonban a sejtekben található DNS-dependens-RNS-polimeráz (DdRp), valamint DNS-függő-DNS-polimeráz (DdDp), amelyekre a favipiravir nincs hatással egészen 637 $\mu\text{M/L}$ koncentrációig, mely érték jóval a terápiás tartomány ($\text{EC}_{50}=61,88 \mu\text{M/L}$) felett van. Így a sejtszintű DNS és RNS szintézis zavartalanul folyhat, míg a vírus replikáció gátolt. Továbbá MDCK (*Madin-Darby canine kidney*) sejtvonalon vizsgálva a favipiravirt igazolódott, hogy nem citotoxikus. Virucid hatást fejt ki, és a virális RdRp gátlása mellett az is feltételezett, hogy az éppen szintetizálódó virális RNS láncba hamis nukleozidként beépülve láncterminációhoz, vagy letális mutációhoz vezet a virális genomot illetően. Sem a favipiravir, mint *prodrug*, sem a favipiravir-RMP (favipiravir-ribofuranozil-5'-monofoszfát) nem gátolja a virális RdRp-t. Mivel az RdRp katalitikus doménje – melyhez a favipiravir aktív metabolitja kötődik – jól konzervált számos RNS vírus esetében, így érthető a favipiravir széles antivirális spektruma. A kiemelkedő influenzaellenes aktivitása annak is köszönhető, hogy míg a forgalomban lévő egyéb készítmények a vírus be-, illetve kijutását gátolják (M2-protein gátló amantadin; neuraminidáz gátló oszeltamivir), addig a favipiravir a vírus replikációját limitálja [24].

A 2014–2016 között lezajlott Ebola járvány ideje alatt lefolytatott „JIKI” vizsgálatban meglehetősen biztonságosnak és hatékony szernek bizonyult, nemcsak a betegség kezelésében, de annak megelőzésében, valamint a vírusnak való kitettség utáni kezelésben is [25].

Jelenlegi tudásunk szerint a favipiravir szelektív és biztonságos szernek tekinthető, azonban teratogenitása és embriotoxicitása igazolódott, így alkalmazása mellett a fogamzóképes korú nők esetében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazni a terápia kezdetétől legalább a terápia felfüggesztését követő egy hétig. Szoptató anyák esetében a terápia ideje alatt a szoptatást azonnal fel kell függeszteni. Favipiravirral kezelt férfi esetében szexuális kapcsolat létesítése fogamzóképes korú, valamint terhes nővel még megfelelő fogamzásgátlás és óvszer használata mellett sem javallt [24].

Farmakokinetika

A favipiravir farmakokinetikája nemlineáris, idő- és dóziszfüggést mutat, tekintettel arra, hogy gátolja a saját metabolizmusában résztvevő aldehid-oxidázt (AO). Egészséges japán önkéntesekben a favipiravir a maximális szérumszintjét (C_{max}) 2 óra alatt érte el [2]. Egy arenavírussal fertőzött hörcsögöket tanulmányozó vizsgálatban a maximális koncentráció (40,9 µg/L) elérése 46,2 perc alatt következett be, a vírussal nem fertőzött egyedekben pedig sokkal magasabb plazmakoncentrációt (81,5 µg/L) lehetett elérni mindössze 28,5 perc alatt [25-29].

Biohasznosulási adatok nem állnak rendelkezésre, de a felszívódást korlátozhatja számos tényező, köztük az intenzív terápiás ellátást igénylő COVID-19 betegek esetében alkalmazott szedatívumok és ópoidok, amelyek csökkentik a gasztrointesztinális motilitást [30].

Eliminációs felezési ideje ($T_{1/2}$) = 2-5,5 óra, amely a vírussal nem fertőzött egyénekben kevesebb lehet. A plazmafehérjéhez 54%-ban kötődik [23,29].

A favipiravir a májban metabolizálódik főleg az AO révén, részben a xantin-oxidáz részvételével (XO). A favipiravir metabolizmusában a CYP mikroszómális enzimrendszer nem vesz részt, azonban beszámoltak arról, hogy a CYP2C8 izoenzim gátolja, mely gyógyszeres interakciókat eredményezhet [23,27-28].

Elsődleges metabolitja az inaktív T705M1 (vagy favipiravir M1), ami nem jut át a vér-agy gáton és a vizelettel választódik ki. A folyamatot az AO katalizálja [23,26,29]. Egy vizsgálatban vírussal fertőzött egyedekben magasabb szérumszint AUC értéket mértek az M1 metabolitra vonatkozólag, mint vírussal nem fertőzött esetekben. Ezt alátámasztja az a tény, hogy fertőzés esetén csökkent favipiravir AUC mérhető [29].

Több vizsgálatban (pl. „JIKI”) is azt mutatták ki, hogy folyamatos favipiravir terápia mellett a kezelés negyedik napjára a szérumszint jelentős csökkenést mutatott a kezelés második napján mért értékekhez képest, ennek ellenére az egyes szövetekben (máj, vese, izom, agy) emelkedett gyógyszer-szint volt mérhető [23,25,29]. A favipiravir gátolja a metabolizmusában szerepet játszó AO és XO enzimeket is, így saját metabolizmusának gátlása ahhoz vezet, hogy a szabad és aktív gyógyszer-szint megemelkedik, így jobban hozzáférhetővé válik a sejtek számára, megkönnyítve az antivirális hatás szempontjából kedvező intracelluláris felhalmozódást [23,26].

Egy vizsgálatban igazolták, hogy a vírusinfekció növelte az egyes szövetek favipiravir koncentrációját. Ez feltehetően a fertőzés miatt kialakuló gyulladás okozta vaszkuláris infiltráció növekedésének a következménye. A jobb szöveti ellátottságot, vagyis a favipiravir nagyobb hozzáférhetőségét a megnyúlt eliminációs féleletidő is növeli [29].

Egy tavaly májusban publikált vizsgálatban hét súlyos állapotú, intenzív osztályon kezelt, oxigenizált beteg esetében csökkent favipiravir koncentrációt mértek. Ez az érték a legtöbb esetben a kimutatási határ alatt volt. Két beteg mutatott magasabb, a várt terápiás tartománynak (20-60 µg/mL) megfelelő értéket a kezelés első napján, intubáció előtt. Intubáció után a mért koncentrációk az esetükben is a terápiás koncentráció határa alá estek. A koncentrációkat minden esetben a következő dózis beadása előtt mérték. Az eredmények felvetik az adagolás gyakoriságának, vagy a gyógyszerformának a módosítását az intenzív terápiában részesülő betegek esetében. Tehát a favipiravir expozíció függ a betegség súlyosságától. Ez a vizsgálat azonban nem terjedt ki a metabolitok koncentrációjának mérésére, illetve az egyes szövetekben kialakult koncentrációkról sem nyújt információt. Tekintve, hogy a favipiravir intracelluláris felhalmozódást mutat, a fenti eredmények alapján a terápia hatékonysága nem mondható ki egyértelműen [30].

Veseelégtelenségben ($CrCl < 30$ mL/perc) a favipiravir koncentrációja csak 1,3-szorosára nőtt, míg az elsődlegesen a vesén kiválasztódó T-705M1 metabolit 2,5-szerese is lehet a normál vesefunkcióval rendelkezőkéhez képest. Továbbá veseelégtelenségben gyakran emelkedett a vér húgysavszintje és csökkent a húgysav kiválasztás *clearance* értéke. A favipiravir és M1 metabolitja még nem teljesen bizonyítottan, de emelheti a plazma húgysavszintjét



a kiválasztás gátlásával, így veseelégtelenség esetén nagyobb eséllyel alakul ki *hyperuricaemia* [26].

Az ajánlott adagolás 2x1600 mg telítődózis, majd 2x600 mg 2-5 (vagy 2-14) napig. Emelt dózírozás is lehetséges: 2x1800 mg az első napon, majd ezt követően 2x800 mg [23].

Interakciók

Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokban azt találták, hogy a favipiravir mellett paracetamolt (acetaminofen) alkalmazva növekszik a paracetamol és glukuronid-konjugátumának AUC értéke. Emellett a favipiravir feltételezhetően gátolja a szulfát-transzferázt, így az acetaminofen-szulfát konjugátum képződését, növelve a szisztémás paracetamol expozíciót. A paracetamol maximális napi dózisa favipiravir terápia esetén 3000 mg – a szokásos 4000 mg helyett [23].

Potens aldehyd-oxidáz-inhibitorok (AOI) esetén felléphet nem kívánt kölcsönhatás. Ilyen szerek például: raloxifen, tamoxifen, ösztradiol, cimetidin, felodipin, amlodipin, verapamil, propafenon, amitriptilin, zaleplon, szulindak, famciklovir. Egyértelmű kölcsönhatás igazolt a két AOI, a cimetidin, valamint a zaleplon között, így ezen gyógyszerek, valamint a favipiravir együttes alkalmazása megfelelő monitorozást igényel. A favipiravir AO gátló hatása koncentrációfüggő 3,14 és 942 µg/mL között, ami lefedi a terápiás tartományt [23].

A xantin-oxidázt gátló gyógyszerek (pl. allopurinol) a favipiravir metabolikus *clearance*-ének csökkenését okozzák, ami növekedett favipiravir és csökkent T-705M1 metabolit koncentrációt eredményez, így az XO gátló gyógyszerekkel együtt alkalmazott favipiravir koncentrációja nőhet. Ezért a fent említett AO és XO gátló gyógyszerek és favipiravir együttes alkalmazása körütekintést igényel [26].

A favipiravir dózisfüggő módon növelheti a vér húgysavszintjét. Egy vizsgálat szerint az emelkedés a kezelés hatodik napját követően volt figyelhető meg, ami a kezelés abbahagyása után hét nappal normalizálódott. Emelkedett urátszint figyelhető meg oszeltamivir és umifenovir kezelés esetén is, azonban ezen készítményekkel összehasonlítva a favipiravir esetében szignifikánsan nagyobb az emelkedés mértéke [26].

A favipiravir és a T-705M1 metabolit közepesen gátolja az urát transzporter 1-et (URAT1), valamint az organikus anion transzportereket (OAT1 és

OAT3). Ezen transzporterek szubsztrátja lehet számos gyógyszermolekula. Gátlásuk miatt bizonyos gyógyszerek plazmakoncentrációja változhat, ami gyógyszerinterakciót, valamint nagyobb mértékű gyógyszer- és/vagy toxikus metabolit expozíciót okozhat. Emellett az említett transzporterek vesznek részt a húgysav kiválasztásában is. Ebben az esetben az OAT1/3 gátlása miatt csökken az urát tubularis szekréciója, valamint az M1 metabolit növelheti az URAT1 általi urát visszavételt. Az URAT1 általi húgysav visszavételt szintén fokozó pirazinamid, favipiravirral történő együttes alkalmazása tovább csökkenti a húgysav kiválasztást [26].

REMDESIVIR

A Gilead Sciences által 2009-ben – a HCV és RSV vírusok ellen – kifejlesztett remdesivir (GS-5734) a 2014-es ebolajárvány idején vált ismertté, ugyanis kiderült, hogy más egyszálú RNS vírusok ellen is aktivitást mutat. A 2019-es koronavírus járvány kitörésekor a Gilead a kínai hatóságokkal együttműködve megkezdte kutatásait a SARS-CoV-2-vel szembeni hatékonyság vizsgálatára [31].

Hatásmechanizmus, klinikai hatékonyság

A remdesivir egy adenosin nukleotid *prodrug*, amely gátolja a vírusgenom replikációt. A gazdasejtben aktív nukleozid trifoszfát metabolittá alakul át, amely a természetes adenosin-trifoszfát szubsztrátummal verseng a SARS-CoV-2 RNS láncba történő beépülésért. A koronavírusok az exonukleáz aktivitás révén képesek felismerni és eltávolítani más nukleotidokat, azonban több vizsgálat alátámasztja, hogy a remdesivir ellenáll ennek a mechanizmusnak, így fenntartva vírusellenes hatását [32-35].

A pandémia korai szakaszában megállapították, hogy a remdesivir hatékony a SARS-CoV-2 ellen mind *in vitro*, mind a rhesus makákókkal végzett *in vivo* vizsgálatokban. 2020-ban Wang és munkatársai a remdesivir SARS-CoV-2 elleni hatékonyságát vizsgálták fertőzött Vero E6 sejtekben. Az eredmények szerint a hatóanyag EC_{50} és EC_{90} értéke a vírussal szemben 770 nM, illetve 1760 nM (citotoxikus koncentráció > 100 µM) volt, amely igen hatékony vírusellenes aktivitásra utal [36-37]. Számos randomizált klinikai vizsgálatot tettek közzé a remdesivir COVID-19-ben szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról. Egy, a Gilead által szponzorált

nyílt, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban, kórházban kezelt súlyos, de lélegeztetést nem igénylő betegek körében az öt, illetve tíz napig alkalmazott intravénás remdesivir terápia hatékonysága között nem mutatkozott szignifikáns különbség [38]. Az eddigi két legnagyobb, ACTT-1 és SOLIDARITY tanulmányok eltérő eredményeket mutatnak (I. táblázat). Az ACTT-1 elsődleges klinikai végpontja a felépülésig eltelt idő volt a randomizációtól számított 28 napon belül, míg a SOLIDARITY vizsgálatban a mortalitást vizsgálták [39,40].

Az FDA a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok eredményei alapján megállapította, hogy a remdesivir hatékony a COVID-19-ben és a készítmény alkalmazásának várható előnyei meghaladják annak kockázatát. A közegészségügyi vészhelyzetre való tekintettel 2020 augusztusában a Gilead által kifejlesztett Veklury megkapta az úgynevezett sürgősségi alkalmazásra vonatkozó engedélyt (EUA). Ezt követően 2020 októberében az FDA és az EMA feltételes forgalomba hozatali engedéllyel jóváhagyták a Veklury alkalmazását olyan felnőttek és 12 éves vagy annál idősebb, de legalább 40 kg testtömegű gyermekek körében, akik kiegészítő oxigénkezelést igénylő tüdőgyulladásban szenvednek. A gyógyszer szigorú felügyelet alatt áll, ezért kiemelten fontos, hogy az egészségügyi szakemberek az alkalmazással összefüggő észrevételeket, nemkívánatos eseményeket haladéktalanul jelentsék a hatóság felé. A leggyakoribb mellékhatások közé tartozik a hányinger, hányás, de *Beigel* és munkatársai az anémia, akut vesekárosodás, láz, hiperglikémia és a transzaminázok szintjének emelkedését is megfigyelték [35,40,41].

2020 áprilisában az EMA ajánlásokat tett közzé a *compassionate use* alkalmazással kapcsolatban, amely lehetővé teszi, hogy a súlyos, hosszantartó vagy maradandó egészségkárosodást okozó betegségek kezelésére elérhetővé váljanak a még klinikai fejlesztés alatt álló, forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező készítmények. Ennek köszönhetően vált elérhetővé az Európai Unióban a *compassionate use* keretein belül a remdesivir a COVID-19 terápiájában. A veszélyhelyzetre való tekintettel Magyarországon az OGYÉI 2020 novemberében hagyta jóvá a Richter Gedeon Nyrt. remdesivirt tartalmazó készítményének engedélyezés előtti alkalmazását [42,43].

Farmakokinetika, interakciók

Farmakokinetikai tulajdonságait egészséges önkénteseken vizsgálták, de COVID-19 betegek esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat. A remdesivir és a túlsúlyban lévő metabolitja (GS-441524) a maximális plazmakoncentrációt az alkalmazást követően 1,5-2 óra múlva éri el. A remdesivir 88%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, szemben az aktív metabolittal, amelynek fehérjekötődése csupán 2%. Medián terminális felezési ideje 1 óra. Fő metabolitja renálisan ürül, a metabolit szérumkoncentrációja károsodott vese-funkciójú betegeknél emelkedett értéket mutat, ezért károsodott vesefunkciójú betegeknél (eGFR<30 ml/perc) nem alkalmazható. A hatóanyag biztonságossági profiljára vonatkozó adatok még hiányosak, de megállapítható, hogy hepatotoxikus és nefrotoxikus gyógyszerekkel együtt adva javasolt a máj- és vese-funkciós paraméterek szigorú követése [35].

I. táblázat Az ACTT-1 és SOLIDARITY vizsgálatok összefoglalója

	ACTT-1	SOLIDARITY
Betegszám	1 062	11 266
Életkor	átlag 58,9 év	< 50 év: 35% 50–69 év: 45% > 70 év: 19%
Alapbetegségek	magas vérnyomás: 50% elhízás: 45%, diabétesz: 30%	diabétesz: 25% szívbetegség: 21%
Lélegeztetés igény	lélegeztetett betegek: 25%	lélegeztetett betegek: 8%
Elsődleges végpont	a felépülésig eltelt idő a randomizációtól számított 28 napon belül	mortalitás
Főbb megállapítások	a felépülésig eltelt idő súlyos betegség esetén a remdesivir csoportban 12 nap, a placebo csoportban 18 nap, enyhe/közepes fokú megbetegedés esetén 5-5 nap mindkét csoportban	teljes mortalitás 11,8%, összességében a remdesivir kezelés nem eredményezett csökkent mortalitást a standardhoz képest



Mivel a remdesivirt főleg kritikus állapotú, társbetegségekkel rendelkező betegeknek alkalmazzák, ezért a gyógyszerinterakciók ismerete kulcsfontosságú a klinikusok számára. A remdesivirrel klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek, a releváns kölcsönhatások kockázata nem ismert, ezért a betegeket az alkalmazás ideje alatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. *In vitro* a remdesivir a plazmában és a szövetekben lévő észterázok, a CYP2C8, CYP2D6 és CYP3A4 enzimek, valamint a polipeptid 1B1 (OATP1B1) és a P-glikoprotein transzporterek szubsztrátja. A fenti enzimek és transzporterek erős gátlói fokozhatják, az erős induktorai, mint a rifampicin csökkenthetik a remdesivir plazmakoncentrációját. Az *in vitro* megfigyelésekből származó adatok szerint a remdesivir klorokin-foszfáttal vagy hidroxiklorokin-szulfáttal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt. Azokat a gyógyszereket, amelyek a CYP3A4 vagy az OATP1B1 szubsztrátjai, minimum két órával a remdesivir alkalmazása után kell beadni. A remdesivir és a szűk terápiás indexű CYP1A2 vagy CYP3A4 szubsztrátok, mint a dexametazon egyidejű alkalmazása hatékonyságuk csökkenését eredményezheti. Azonban a remdesivir az intravénás alkalmazást követően gyorsan eliminálódik, így gyakorlatilag nincs jelentős hatással a dexametazon expozícióra [35].

ÖSSZEFOGLALÁS

A COVID-19 terápiás lehetőségei ma még korlátozottak és az adatok is sok esetben ellentmondásosak. A vírusellenes hatóanyagok közül jelenleg a fokozott felügyelet alatt álló favipiravir és remdesivir esetén sikerült igazolni a megfelelő klinikai hatékonyságot és biztonságosságot. Mivel a klinikusok folyamatosan tapasztalják a fenti készítmények farmakológiai tulajdonságait, lehetséges mellékhatásait és interakcióit, így a napról-napra növekvő mennyiségű új információ segíti a favipiravir és a remdesivir adekvát alkalmazását. A farmakovigilanciái irányelvek szem előtt tartása, az előny-kockázat arányának folyamatos monitorozása, és a mellékhatások jelentése hosszútávon szavatolhatják a dolgozat fókuszában lévő gyógyszerkészítmények használatából származó előnyök maximalizálását.

Irodalom

1. Emberi Erőforrások Minisztériuma: A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések

(COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. 2020. december – **2.** CDC. Healthcare workers: information on COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (2021.03.19.) – **3.** Keserű GyM. Gyógyszerek koronavírus-fertőzöttek kezelésére. (2020.08.27.) https://mta.hu/tudomany_hirei/gyogyszerek-koronavirus-fertozottek-kezelesere-110793 – **4.** 67/2020. (III. 26.) Kormányrendelet – **5.** NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov> (2021.03.19.) – **6.** Tomazini BM. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:1307. – **7.** Stone JH, Frigault MJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2333-44. – **8.** Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. 2020.07. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm> (2021.03.19.) – **9.** Kaye AG, Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review. *PeerJ*. 2020;8:e10322. – **10.** Richardson P, Griffin I, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395:e30-e31. – **11.** Cantini F, Niccoli L, et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;81:318-56. – **12.** Titanji BK, Farley MM, et al. Use of baricitinib in patients with moderate and severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020Jun29:ciaa879. – **13.** Keyaerts E, Vijgen L, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:264-8. – **14.** Vincent MJ, Bergeron E, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;269. – **15.** Gautret P, Lagier JC, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949. – **16.** Beauverd Y, Adam Y, et al. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol*. 2020;105:357-9. – **17.** Cipriani A, Zorzi A, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol*. 2020;316:280-4. – **18.** Cao B, Wang Y, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787-99. – **19.** RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396:1345-

52. – **20.** Bray M, Rayner C, et al. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res.* 2020;178:104805. – **21.** Ahmed S, Karim MM, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2021;103:214-6. – **22.** Coomes EA, Haghighbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:2013-4. – **23.** Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:242-7. – **24.** Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93:449-63. – **25.** Nguyen TH, Guedj J, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005389. – **26.** Mishima E, Anzai N, et al. Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug. *Tohoku J Exp Med.* 2020;251:87-90. – **27.** Jafari A, Dadkhahfar S, Perseh S. Considerations for interactions of drugs used for the treatment of COVID-19 with anti-cancer treatments. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;151:102982. – **28.** Lemaitre F, Solas C, et al. Potential drug-drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34:530-47. – **29.** Gowen BB, Sefing EJ, et al. Alterations in favipiravir (T-705) pharmacokinetics and biodistribution in a hamster model of viral hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2015;121:132-7. – **30.** Irie K, Nakagawa A, et al. Pharmacokinetics of favipiravir in critically ill patients with COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020;13:880-5. – **31.** Gilead Sciences. Development of remdesivir. https://www.gilead.com/-/media/gilead-corporate/files/pdfs/covid-19/gilead_rdv-development-fact-sheet-2020.pdf (2021.03.19.) – **32.** Gordon CJ, Tchesnokov EP, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2020;295:4773-9. – **33.** Morse JS, Lalonde T, et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem.* 2020;21:730-8. – **34.** Brown AJ, Won JJ, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2019;169:104541. – **35.** Veklury 100 mg koncentrártum oldatos infúzióhoz [Alkalmazási előírás]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_hu.pdf (2021.03.19.) – **36.** Wang M, Cao R, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-71. – **37.** Williamson BN, Feldmann F, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;585:273-6. – **38.** Goldman JD, Lye DCB, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1827-37. – **39.** WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384:497-511. – **40.** Beigel JH, Tomashek KM, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813-26. – **41.** FDA. FDA's approval of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19—The science of safety and effectiveness (2020.10.22.) <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdas-approval-veklury-remdesivir-treatment-covid-19-science-safety-and-effectiveness> – **42.** OGYÉI. Az EMA ajánlást tett közzé a remdesivir compassionate use alkalmazásával kapcsolatban (2020.04.03.) https://www.ogyei.gov.hu/az_ema_ajanlast_tett_kozze_a_remdesivir_compassionate_use_alkalmazasaval_kapcsolatban – **43.** 478/2020. (XI.3.) Kormányrendelet.

OLÁH A, BIRÓ K, PAPP Á, BUCHHOLCZ GY: *Favipiravir and Remdesivir for the treatment of COVID-19*

The novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection has rapidly developed into a worldwide pandemic. At the time of publication there are some antiviral agents have already been shown to be efficacious in place to combat the infection. Favipiravir and remdesivir are considered the most promising antiviral agent; they work by inhibiting the activity of RNA-dependent RNA polymerase (RdRp).

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Egyetemi Gyógyszertár, 4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.

*levelező szerző: foggyogyszeres@med.unideb.hu



A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak



Mazákné Kraszni Márta

A nem-inzulin antidiabetikumok gyógyszerészeti kémiája – II. 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

Közleményem első részében (*Gyógyszerészet* 2021;65:145-151.) az inzulinérzékenységet javító és az inzulinszekréciót fokozó szerek kémiai tárgyalását mutattam be. A mostani, második részben az inkretin rendszerre ható, és az inzulintól független hatású szerek gyógyszerészeti kémiájával ismerkedhet meg a tisztelt olvasó.

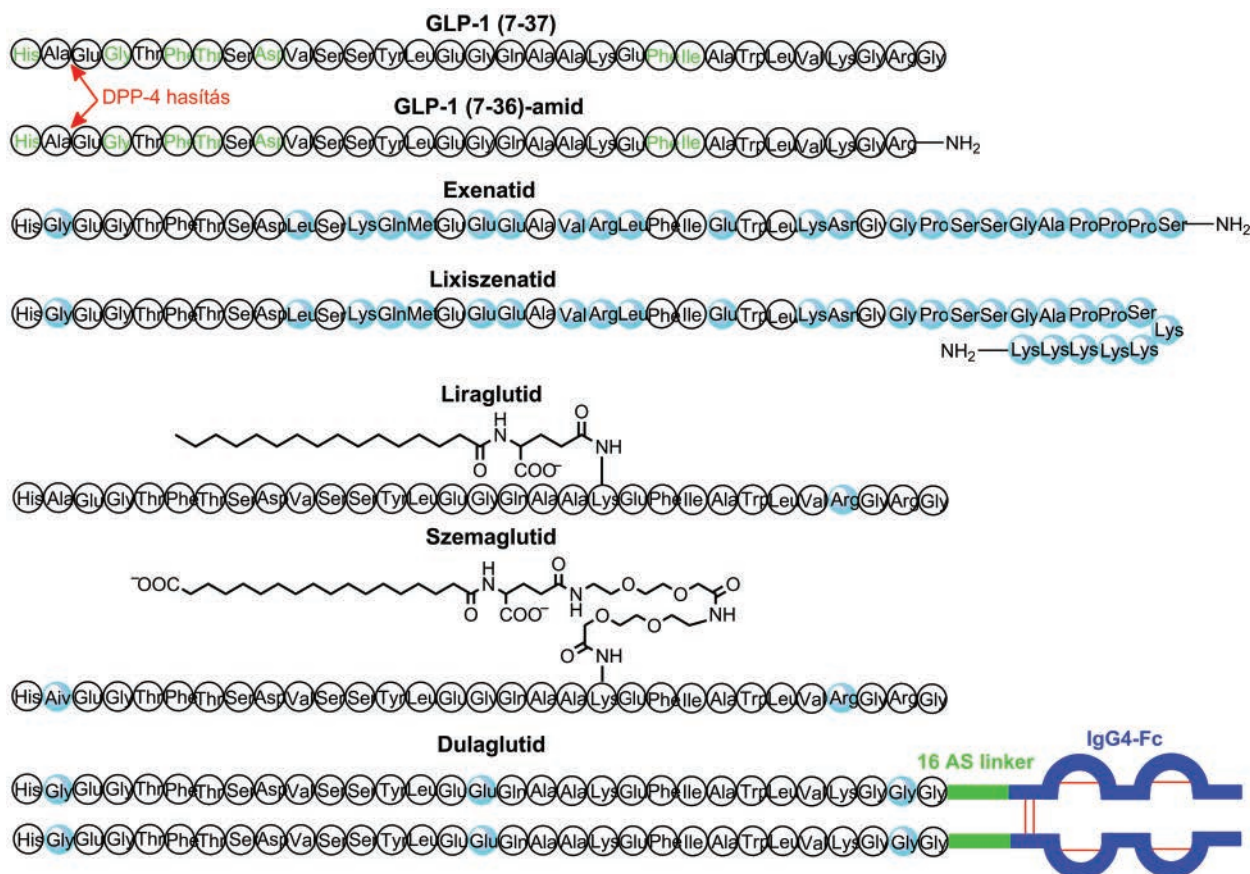
INKRETIN RENDSZERRE HATÓ SZEREK

GLP-1 analógok

A glukagon-szerű peptid 1 (GLP-1) étkezés után a bél L-sejtjeiből felszabaduló, eredetileg 37 aminosavból (AS) álló peptid (GLP-1 (1-37)), amit endopeptidázok az első 6 AS levágásával alakítanak biológiailag aktív formává. Ennek kb. 80%-a az utolsó AS lehasadása után amidálódik, és GLP-1 (7-36)-amid formában szekretálódik, míg a maradék GLP-1-(7-37)-ként szabadul fel. Ez a két forma egymással – hatásait és aktivitását tekintve – egyenértékű (**1. ábra**). Féléletidejük a szervezetben rendkívül rövid, csupán 1-2 perc, mivel a dipeptidil-dipeptidáz 4 (DPP-4) enzim lehasítja az N-terminálisukról két AS-at, ami nagyban lecsökkenti a keletkező peptid aktivitását. Ez az enzim olyan peptideket képes bontani, amelyek N-terminálisán a második AS prolin (Pro) vagy alanin (Ala) (bár ez utóbbihoz kisebb az affinitása, a GLP-1 hasítását mégis ez végzi) [2]. A GLP-1 inzulinelválasztást fokozó hatását a hasnyálmirigy β -sejtjein találha-

tó receptorokon fejt ki. Kutatások igazolták, hogy a GLP-1 kötődésében az N-terminális 7. (láncvégi His), 10., 12., 13. és 15. AS-aknak van kiemelt jelentősége, míg a 28-as és 29-es AS-ak a receptor által felismert konformáció kialakításban játszanak szerepet [3]. Terápiás célra tehát olyan peptideket kellett kifejleszteni, amik kötődnek a GLP-1 receptoron, ugyanakkor ellenállnak a DPP-4 hasításának, tehát hosszabb az életidejük.

A törzskönyvezett szereket szerkezetük szerint két csoportba lehet osztani: exendin-4 származékok (exenatid és lixiszenatid) valamint GLP-1 alapú szerek [4]. Az exendin-4 egy Amerikában őshonos vipergyík (*Heloderma suspectum*) nyálából izolált fehérje, melynek szintetikus analógja a 2005-ben elsőként forgalomba kerülő GLP-1 analóg, az exenatid. A 39 AS-ból álló exenatid AS-összetételét tekintve 53%-os hasonlóságot mutat a GLP-1-hez (**1. ábra**). A kötődésben fontos szerepet betöltő N-terminális rész AS-sorrendje megegyezik az exenatidéval azzal a különbséggel, hogy a második AS az Ala helyett itt glicin (Gly). Ez azt eredményezi, hogy ellenálló lesz a DPP-4 enzim hasításának, így féléletideje a szervezetben 2,4 órára növekszik. Ez a hatástartam még napi kétszeri adagolást követel, de létezik az exenatidnak heti egyszeri adagolású formulációja is, amelyben a hatóanyagot egy biodegradábilis polimerbe (poli-(DL-laktid-koglikolid)) kapszulázzák. A bőr alá injektálva a polimer hidratálódik, és a mikrokapszulák egymáshoz tapadnak egy masszát képezve, amiből aztán a hatóanyag csak lassan, hosszú időn keresztül szabadul fel [5]. A lixiszenatid szerkezete az exenatidtól csak

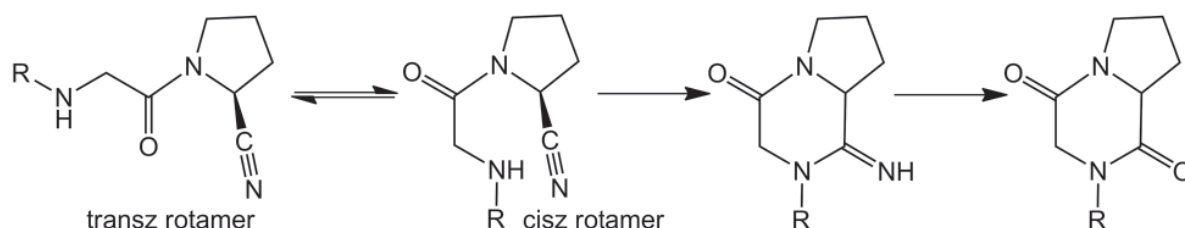


1. ábra A humán GLP-1 és a GLP-1 analógok szerkezete. (a zölddel írt AS-aknak van fontos szerepe a receptorkötődésben, ill. a konformáció kialakításában, Aiv=amino-izovajsav, piros vonalak = diszulfid-híd kötés)

a C-terminális részben tér el: a 38. prolin aminosav hiányzik, valamint 6 lizin került a szekvencia végére, melyből az utolsó amidált. Ez a módosítás egyrészt négyszeresére növelte a receptoraffinitást, másrészt megnyújtotta a hatástartamot, így napi egyszeri adagolást tett lehetővé. Ezek a változások főként a peptid láncvégi 6 lizinje által okozott konformációváltozás eredményei [6].

A GLP-1-hez AS-összetételükben nagyfokú hasonlóságot mutató szerek esetében a hatástartam növelését az albuminkötődés fokozásával oldották meg. Ennek egyik módja, ha zsírsavat kapcsolnak a peptidhez, ami nagy affinitással tud kapcsolódni a szérum albuminhoz (ezt a módszert korábban használták már inzulin hatástartamának megnyújtására pl. a detemir inzulin esetében), emellett a szubkután abszorpciót is késlelteti. Az albuminhoz kötött formát sem a DPP-4 enzim nem tudja elbontani, sem a vesén keresztül nem képes filtrálódni. Az első, ezen az elven működő gyógyszermolekula a liraglutid volt. Ez a GLP-1-től mindössze egyetlen AS-ban tér el: egy lizint cseréltek argininra annak érdekében, hogy csak egy

lizin maradjon a molekulában, amihez egy glutaminsav-összekötőn keresztül egy 16 szénatomos zsírsavláncot kapcsoltak (1. ábra). A receptorkötődésben fontos szerepet játszó N-terminális aminosavak így érintetlenek maradtak. A glutaminsav-összekötőre azért volt szükség, hogy szerkezetbeni ionizációjánál fogva ellensúlyozza a lipofil zsírsavlánc oldékonyságcsökkentő hatását [7]. A liraglutidot így napi egyszer elég adagolni. A szemaglutid szerkezeti felépítésében nagyon hasonlít a liraglutidra. A GLP-1 peptidvázon a 34-es Lys-Arg cserén kívül még a 2-es Ala-t is lecserélték egy nem fehérjealkotó aminosavra, az alfa-amino-izovajsavra, ami egyrészt ellenállóvá tette a DPP-4 enzimmel szemben, ugyanakkor növelte a receptoraffinitását. A stabil, de reverzibilis albuminhoz való kötődés elősegítésére itt 18 szénatomos dikarbonsavat kapcsoltak glutamátion és egy hidrofíli oligo-etilénlikol összekötőn keresztül a 26-os lizinhez [8]. A liraglutidhoz képest jobb albuminkötődés és enzimrezisztencia nagyban megnövelte a szemaglutid félétidejét (kb. 168 óra), ami hosszú hatástartamú, heti egyszeri adagolású gyógyszermo-



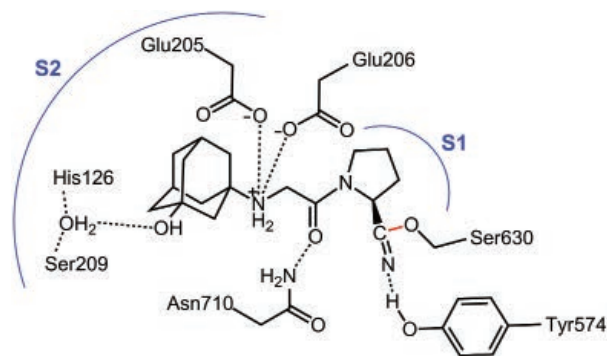
3. ábra Cianopirrolidinek intramolekuláris ciklizációja.

végzett virtuális keresési módszerek és szerkezet-hatás összefüggések felderítése játszott kiemelkedő szerepet.

A peptidomimetikumok szerkezete hasonlít a DPP-4 enzim által lehasítandó dipeptidek szerkezetére: megtalálható benne a prolin pirrolidin gyűrűje, a peptidkötés (savamid funkció) illetve ennek karbonil szénatomjához képesti α -helyzetű aminocsoport, ami a szaxagliptin esetében primer, a vildagliptinben szekunder. Az aminocsoport tercierré alakítása drasztikus hatáscsökkenést eredményez. Mivel a pirrolidin gyűrű egy viszonylag szűk zsebbe (S1) illeszkedik, szubsztituálása csak kisméretű csoportokkal lehetséges (pl. fluor, acetilén, ciano, metano stb.). Cianocsoport bevitele a hatást jelentősen megnöveli, ugyanis az enzim aktív centrumában pontosan abban a pozícióba tud elhelyezkedni, mint a valódi szubsztrát hasítandó kötése, és így reverzibilis kovalens kötést hoz létre a katalitikus szerinnel (Ser630). A molekula másik felén viszont előnyös egy, az S2 zsebbe illeszkedő nagy térkitöltésű csoport bevitele – ez a vildagliptinben és szaxagliptinben az adamantán – mert ez növeli stabilitásukat. A ciano-pirrolidinek esetében ugyanis a 3. ábrán látható módon intramolekuláris ciklizáció jöhet létre, ami hatásvesztést eredményez. Szintén a stabilitás növelését és mellette az aktivitás fokozódását is okozza a pirrolidin gyűrűhöz kondenzált ciklopropil gyű-

rű (szaxagliptin) [11]. A vildagliptin enzimkötődését a 4. ábra mutatja. A már említett reverzibilis kovalens kötésen kívül a másik kulcsfontosságú kölcsönhatás az enzimmel az S2 zsebben a protonált aminocsoport és az enzim egy negatív töltésű része között jön létre (Glu205 és Glu206), ez az interakció minden DPP-4 gátló esetében kialakul. Ezeken felül még a karbonilcsoport is létrehoz hidrogén-híd kötést egy aszparaginnal, a vildagliptin adamantán gyűrűjén lévő hidroxilcsoport pedig egy vízmolekulán keresztül egy hisztidinhez és szerinhez kapcsolódik [12]. A szaxagliptin is ehhez nagyon hasonló módon foglalja el az enzim aktív helyét azzal a különbséggel, hogy a pirrolidinhez kondenzált ciklopropilcsoport még egy további, hidrofób kölcsönhatást tud kialakítani az S1 zseb tirozinjával, ami részben megmagyarázza a két peptidomimetikum közötti kb. ötszörös hatáserősségbeli különbséget a szaxagliptin javára.

A nem peptidomimetikum inhibitorok egyike sem alakít ki kovalens kötést a DPP-4 enzimmel, és mindegyikben található egy aromás gyűrű, ami az S1 kötőzsebbe illeszkedik [11]. A szitagliptin egy β -aminosav, a trifluorofenil-szubsztituált β -alanin amidja, melyben az amid nitrogén egy szubsztituált triazolopiperazin gyűrű tagja. Receptorkötődése eltér a peptidomimetikumokétól abban, hogy az S1 zsebet a trifluorofenilcsoport foglalja el, ugyanakkor a triazolopiperazin gyűrű a trifluorometil szubsztituensével az S2 zseb egy nyúlványába illeszkedik be. A protonált aminocsoport ionos kölcsönhatása az enzim negatív töltésű részével természetesen itt is megtalálható. A linagliptin és alogliptin receptorkötődésükben hasonlítanak egymásra, és szerkezetükben is fellelhetők közös elemek. Receptorkötődésükben új elem, hogy az alogliptin az S1 és S2 kötőhelyen kívül még egy S1'-vel jelzett kötőhelyet is elfoglal az uracil/xantin gyűrűk révén, sőt a linagliptin még egy S2'-vel jelölt zsebrészbe is kötődik a kinazolin gyűrűjével. Részben ez utóbbi kölcsönhatással magyarázzák a linagliptin alogliptinhez képesti, mintegy 8-szorosára növekedett hatékonyságát [12].



4. ábra A vildagliptin receptorkötődése (kovalens kötés pirossal jelölve)

A DPP-4 fizikai-kémiai tulajdonságait illetően nem sok adat található az irodalomban. Ami a sav-bázis tulajdonságokat illeti, mindegyik molekula rendelkezik egy bázikus funkció csoporttal, ami jellemzően primer (esetleg szekunder) alifás aminocsoport, ezek pK_a értéke 8-9 közötti. Közepesen lipofil molekulák (pl. szitagliptin $\log P=1,5$), viszont fiziológiás környezetben a bázikus csoportjuk ionizációja miatt lipofilitásuk lecsökken, de biohasznosíthatóságuk így is 80% fölötti. Metabolizációjuk tekintetében lényeges eltérések vannak közöttük. Míg a szitagliptin alig alakul át, nagyrészt változatlan formában ürül főként a vesén keresztül, addig a vildagliptin nagyobb hányada a cianocsoport karboxillá történő hidrolízise révén metabolizálódik. A szaxagliptin abban tér el a többitől, hogy az adamantán gyűrű hidroxilációjával aktív metabolitja képződik, így farmakológiai hatása tovább tart. Ez a tulajdonsága, a hasonló szerkezetű vildagliptinhez képest ritkább adagolást tesz lehetővé (szaxagliptin napi 1x, vildagliptin napi 2x) [13].

A DPP-4 gátlók közül ezidáig csak a szitagliptin hivatalos a gyógyszerkönyvben, még hozzá foszfátos formájában, mely vízben jól oldódó vegyület. Mivel királis molekula (mint ahogy az összes DPP-4 gátló) csak a hatásos (R) enantiomer a hivatalos. Azonosításában az IR spektroszkópia és foszfát-ion kimutatás mellett az enantiomertisztaság vizsgálata is szerepel, mely HPLC-vel, amilóz alapú oszlopon történik. Ennek megengedett mértéke 0,5% lehet. A rokon szerkezetű vegyületek vizsgálatát egy másik, normál fázisú HPLC rendszerben kell végezni cianoszilika állófázison, és semmilyen szennyező nem fordulhat elő 0,1%-nál nagyobb mennyiségben. A tartalmi meghatározás ugyancsak HPLC-vel történik a rokon szerkezetű vegyületeknél használt rendszerrel.

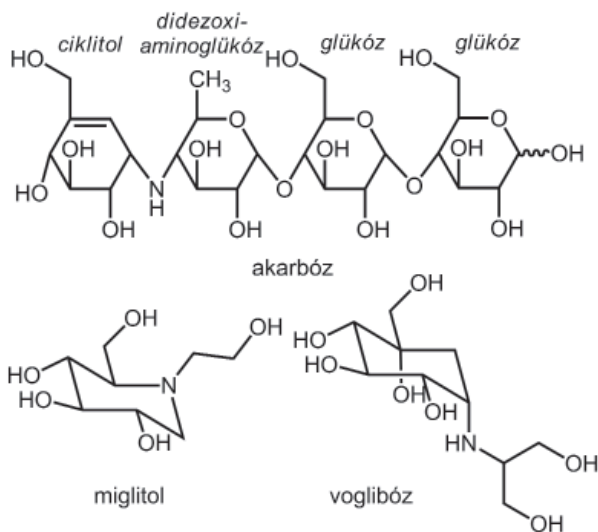
INZULINTÓL FÜGGETLEN HATÁSÚ SZEREK

α -Glükózidáz gátlók – akarbóz

Az α -glükózidáz gátlók az inzulintól független hatás módú antidiabetikumok első képviselői, melyből hazánkban csak az akarbóz van forgalomban. Az akarbóz egy természetes eredetű vegyület, felfedezését ipari célú kutatásoknak köszönheti, melynek során baktérium-fermentlevekben amilázgátlókat kerestek. Így találták meg az *Actynoplanes* törzsek által nagy mennyiségben termelt molekulát, melynek terápiás alkalmazhatósága a diabétesz kezelésé-

ben csak később vált nyilvánvalóvá [14]. Szerkezete hasonlít a belekben az összetett szénhidrátok bontását végző α -glükózidáz enzimek szubsztrátjaira, melyek végéről az enzimek glükózegységeket hasítanak le. Az akarbózt lineáris pszeudo-tetraszacharidként nevezik meg leggyakrabban, de tulajdonképpen egy N-glikozid, melynek cukor részét két glükóz és egy didezoxi-aminoglükóz alkotja, aglikon része pedig egy ciklitol (5. ábra) [15]. Annak, hogy a glikozidos kötés a nitrogénen keresztül jön létre, fontos szerepe van a molekula inhibitoros funkciójában, ugyanis nagy affinitással képes kötődni a glükózidáz enzimekhez (legjobban a glükóamilázhoz), ugyanakkor ezek mégsem képesek hasítani. A bélből csak csekély mennyiségben szívódik fel, a székllettel ürül nagyrészt változatlan formában, kisebb részét pedig bélbaktériumok lebontják [16]. A világon két másik szer is forgalomba került ebből a gyógyszercsoportból. A miglitol a *Bacillus* és *Streptomyces* fajok által termelt 1-dezoxinojirimicin félszintetikus származéka, a voglibóz pedig a szintén *Streptomyces* fajból származó validamiciné. Szerkezetükből már elmaradnak a cukor egységek, amik nem szükségesek az enzimkötődéshez, viszont a nitrogénatom megmarad, vagy a ciklohexán gyűrű szubsztituenseként, vagy beépül a gyűrűbe. Számos gyógynövénynek is bizonyították α -glükózidáz gátló hatását, ilyen pl. a Magyarországon gyógytermékek formájában forgalmazott *Gymnema sylvestre* (Gurmar), balzsamkörte (*Momordica charantia* L.) vagy görögorszáni (*Trigonella foenum-graecum* L.).

Az akarbóz szénhidrát-szerű szerkezeténél fogva nagyon jól oldódik vízben. Azonosításában IR spekt-



5. ábra Az α -glükózidáz gátlók szerkezete

roszkópia mellett a rokon vegyületek vizsgálatában és tartalmi meghatározásában leírt normál fázisú, aminopropil-szilikagél oszlopon végzett HPLC módszert használtatja a gyógyszerkönyv. Emellett a vizsgálatokban megjelenik még a fajlagos forgatóképesség mérése, hiszen optikailag aktív molekuláról van szó.

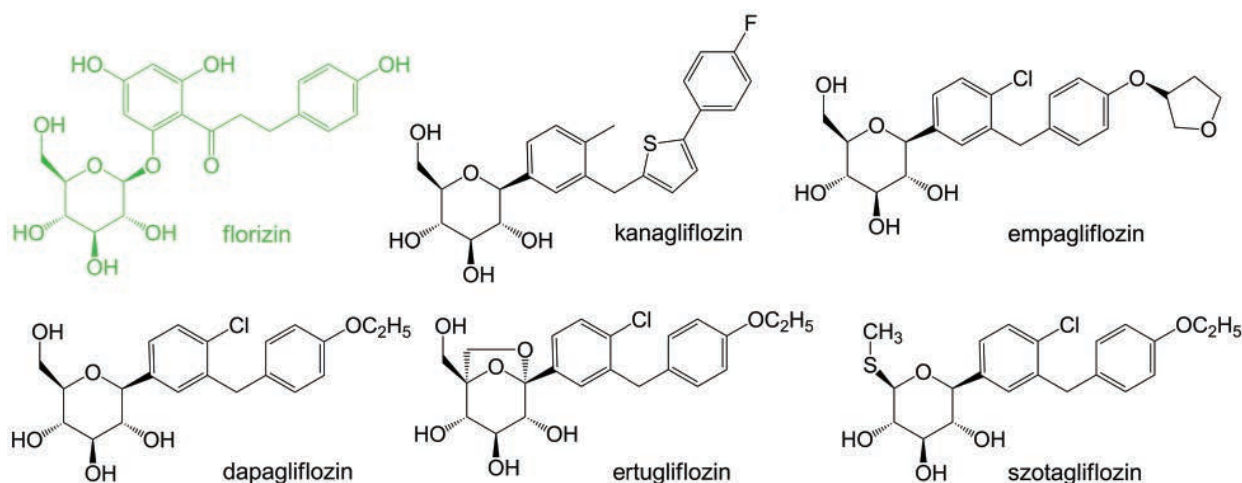
SGLT-2 gátlók

Az elsőként felfedezett nátrium-glükóz transzporter (SGLT) gátló egy természetben előforduló O-glikozid, a florizin volt (**6. ábra**). Számos növényben, többek között az almafa gyökerének kérgében is megtalálható. Bár képes a vércukorszint csökkentésére, mégsem alkalmazzák erre a célra, melynek több oka is van. Egyrészt nem szelektív gátlószer, így az SGLT-1 receptorokhoz is kötődik, ami kellemetlen gasztrointesztinális mellékhatásokat okoz. Másrészt, mivel a molekulában a glikozidos kötés oxigénen keresztül jön létre (O-glikozid), orális alkalmazáskor a belekben található β -glükózidáz enzim gyorsan elbontja [17].

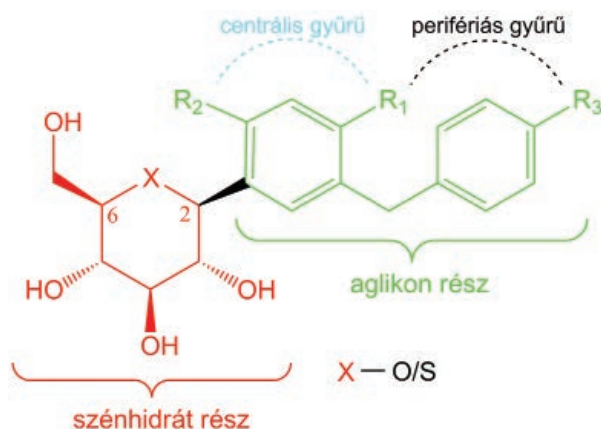
A florizin, mint vezérmolekula szerkezetének továbbfejlesztésével jöttek létre a manapság forgalomban lévő SGLT-2 gátlók (**6. ábra**). Szerkezetileg mind úgynevezett C-glikozidok, tehát formálisan a glikozid szénhidrát részének glikozidos hidroxilcsoportjából és az aglikon rész egy szénatomhoz kapcsolódó hidrogénjéből vízkilépéssel keletkező vegyületek.

Az SGLT-2 gátlók általános szerkezete a **7. ábrán** látható. A szénhidrát rész minden esetben glükóz molekula, hiszen ez alapvető fontosságú a receptor-kötődéshez. Ennek megváltoztatása gyakran a hatás csökkenéséhez vezet, de kismértékű módosítá-

sok lehetségesek. A glükóz tethahidro-pirán gyűrűjében lévő oxigén cseréje kénatomra a gátló hatás fokozódását eredményezi (pl. luzeogliflozin – nálunk nincs forgalomban), ugyanakkor az ötös helyzetű hidroximetilencsoport cseréje metiltiocsoportra (szotagliflozin) növeli a szelektivitást az SGLT-1 receptor irányába, viszont nagy térkitöltésű csoporttal való helyettesítése hatásvesztéssel jár. A glükóz részben egy belső ciklizáció a 2-es és 6-os helyzetű szénatomon keresztül (ertugliflozin) fokozza mind a gátló hatást, mind pedig a szelektivitást az SGLT-2 receptor irányába. Az aglikon rész centrális gyűrűjének 4-es helyzetében lévő R1 szubsztituens jelentősen befolyásolja a hatékonyságot és a szelektivitást. Bevált helyettesítők a lipofil tulajdonságú halogén (főként klór) és a metilcsoport, ennél nagyobb térkitöltésű és hidrophil csoportok (pl. hidroxil) a hatás csökkenését eredményezik. Bár a nálunk forgalomban lévő szerek esetében erre nincs példa, de a központi gyűrű 6-os helyzetében (R2 csoport) gyenge elektronküldő szubsztituensek fokozzák a hatást. Ebből a szempontból a metoxi- illetve hidroxilcsoport bevezetése bizonyult legeredményesebbnek. Az aglikon rész két aromás gyűrűje mindig egy szénatomon keresztül kapcsolódik egymáshoz, közvetlen kapcsolódás, illetve hosszabb összekötő lánc esetén a hatás drámaian lecsökken. A perifériás gyűrű nem feltétlenül kell, hogy fenil legyen – bár ez fordul elő leggyakrabban a nálunk forgalomban lévő szereknél – helyettesíthető más aromás gyűrűvel. Tiofénre történő cseréje (kanagliflozin) mind a potenciált, mind az SGLT-2 receptor-szelektivitást fokozza, ugyanakkor a nagyobb benzotiofén gyűrű behelyezése a gátló hatást csökkenti, de a szelektivitást növeli. A perifériás gyűrű R3 szubsztitúciója jelentősen befolyá-



6. ábra A florizin és a Magyarországon forgalomban lévő SGLT-2 gátlók szerkezete.



7. ábra Az SGLT-2 gátlók általános szerkezete.

solja a hatékonyságot. Legnagyobb aktivitás egy lipofil, erősen elektronszívó szubsztituens (pl. halogén) vagy egy gyenge elektronszívó csoport (etoxi) behelyezésével érhető el. Az R2 csoport lánc hosszát növelve bár a gátló hatás fokozódik, az SGLT-2-re kapott szelektivitás romlik [17].

A forgalomban lévő SGLT-2 gátlók kevésbé vagy rosszul oldódnak vízben, és egyikük sem ionizálható a fiziológiai pH tartományban. A HPLC-vel meghatározott $\log P$ értékeik jelentősen eltérnek a 3, elsőként törzskönyvezett molekula esetében. A lipofilitás csökkenő tendenciát mutat a kanagliflozin ($\log P=3,5$) > dapagliflozin ($\log P=2,3$) > empagliflozin ($\log P=1,7$) irányába, ami összefüggést mutat a gyógyszerek vésén kívüli egyéb szövetekben mért eloszlásával. Eszerint az empagliflozin messze kevésbé oszlik el más szövetekben, mint a célszervben (vese), ami részleges magyarázata lehet nagyobb hatékonyságának a kardiovaszkuláris betegségek rizikójának csökkentésében [18]. Metabolizmusuk fő útvonala a glükuronizáció, de néhányuknál előfordul az aromás gyűrűket összekötő metilencsoporton vagy aromás gyűrűn történő oxidáció is [17].

ZÁRSÓ

Az első nem-inzulin antidiabetikum guanidin-származékok felfedezése óta számos vegyületcsoport bizonyult alkalmasnak a 2-es típusú diabetesz kezelésére az egészen kismolekuláktól a több ezer Dalton tömegű peptidekig. Néhány közülük növényi, állati, mikrobiális vagy biogén eredetű, és vannak, amelyek más hatástani csoport mellékhatásából „nőttek ki”. Az újabb szerek kifejlesztésében már a modern gyógyszerkutatói módszerek vezettek eredményre. A gyógyszer-molekulák szerkezete nemcsak

receptorkötődésüket határozza meg, hanem olyan fontos fizikai-kémiai tulajdonságukat is, mint az ionizáció vagy a lipofilitás, melyeknek fontos szerepe van szervezetbeni viselkedésük megértésében.

Irodalom

1. Tábi T. A nem-inzulin antidiabetikumok legfontosabb farmakológiai tulajdonságai. *Gyógyszerészet*. 2021;65:67-73.
2. Wahl TP, Paty BW, et al. Effects of GLP-1-(7-36)NH₂, GLP-1-(7-37), and GLP-1-(9-36)NH₂ on intravenous glucose tolerance and glucose-induced insulin secretion in healthy humans. *J Clin Endocrin Metabol*. 2003;88:1772-1779.
3. Adelhorst K, Hedegaard BB, et al. Structure-activity studies of glucagon-like peptide-1. *J Biol Chem*. 1994;269:6275-6278.
4. Winkler G. A hosszú hatású GLP-1-receptoragonisták helye a 2-es típusú diabetes kezelésében – a jelen hazai lehetőségek. *Diabet Hung*. 2019;27:91-100.
5. DeYoung MB, MacConell L, et al. Encapsulation of exenatide in poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:1145-1154.
6. Christensen M, Miossec P, et al. The design and discovery of lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Discov*. 2014;9:1223-1251.
7. Knudsen LB. Inventing liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, for the treatment of diabetes and obesity. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2019;2:468-484.
8. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol*. 2019;10:155.
9. Naver SV, Jimenez-Solem E, et al. Dulaglutide: a novel once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Clin Invest (London)*. 2014;4:729-743.
10. Nojima H, Kanou K, et al. Comprehensive analysis of the Co-structures of dipeptidyl peptidase IV and its inhibitor. *BMC Struct Biol*. 2016;16:11.
11. Monika G, Sarbjot S, Punam, G. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A new approach in diabetes treatment. *Int J Drug Dev Res*. 2009;1:146-156.
12. Nabeno, M, Akahoshi F, et al. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;434:191-196.
13. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:648-658.
14. Rédei D, Szendrei K, Új gyógyszerek a természetből. 1. Két antidiabetikum eredete: metformin és akarbóz. *Gyógyszerészet*, 2005;49:770-774.
15. Steinhilber D, Schubert-Zsilavecz M, Roth HJ. *Medizinische Chemie*. 2. kiadás, Deutsche Apotheker Verlag: Stuttgart, 2010.
16. Derosa G, Maffioli P. α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2012;5:899-906.
17. Manoj A, Das S, et al. SGLT2 inhibitors, an accomplished development

in field of medicinal chemistry: an extensive review. Future Med Chem. 2020;12:1961-1990. – **18.** Liebig S, Marton HJ, et al. Comparison in tissue distribution and selectivity among the 3 sodium-glucose co-transporter inhibitors empagliflozin, dapagliflozin and canagliflozin. <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/comparison-in-tissue-distribution-and-selectivity-among-the-3-sodium-glucose-co-transporter-inhibitors-empagliflozin-dapagliflozin-and-canagliflozin>. (Utolsó megtekintés: 2021.02.13.)

MAZÁKNE KRASZNI M: *Pharmaceutical chemistry of non-insulin antidiabetic drugs – part II*

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

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

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).

LVI. Rozsnyay Mátyás Emlékverseny

2021. június 4-6. – Kecskemét, Aranyhomok Hotel

Kedves Kollégák!

A 2020-as esztendő rengeteg változást hozott mind a hivatásunk, mind az életünk egyéb területén. Tavaly a hagyományok szerint májusban megrendezésre kerülő Rozsnyay Emlékversenyt ősre halasztottuk. A verseny végül az online térben – kilenc fiatal kolléga részvételével – szeptember 26-án zajlott le. A Zoom rendszer jól működött, a prezentációt követő beszélgetéseknek is megfelelő teret adott ez a felület, de a személyes megismerkedés lehetősége nagyon hiányzott e rendhagyó előadói versenyből. Remélve, hogy a találkozásra idén lesz lehetőségünk, szeretettel invitálunk minden tavalyi versenyzőt Kecskemétre!

Várjuk továbbá azoknak a 35 év alatti, fiatal kollégák jelentkezését az idei Emlékversenyre, akik a mindennapi munkájuk mellett vállalják egy 15 perces prezentáció megtartását! A felkészülés során számíthatnak a gyógyszerésztudományi karok oktatóinak segítségére, szakmai támogatására. A meghirdetett témák mellett saját ötletek, a napi hivatásgyakorlás során felmerülő érdekes problémák feldolgozására is lehetőség van. A Szervező Bizottság tagjai szívesen segítenek a versenyzők és konzulensek egymásra találásában. Az előadások bejelentési határideje: 2021. április 15.

A verseny Bíráló Bizottságának Elnökségét felkérünkre *prof. Vecsernyés Miklós* vállalta el. Az idei rendezvény plenáris ülésének előadói várhatóan *Horváth Györgyi* (Pécsi Tudományegyetem), *Csupor Dezső* (Szegedi Tudományegyetem) és *Tábi Tamás* (Simmelweis Egyetem) lesznek. Személyük garancia arra, hogy igényes, tartalmas előadásokat hallgathatunk.

A rendezvény helyszíne az Aranyhomok Hotel lesz, amely Kecskemét főterén, a Nagytemplom oldalában található. Egy- és kétágyas elhelyezésre van lehetőség a szállodában. A szobák felújítottak, erkélyesek, a rendezvény ideje alatt teljes ellátással állnak a regisztrált versenyzők és a honlapunkon bejelentkezett hallgatóság rendelkezésére.

Jelentkezési határidő – versenyzők és résztvevők részére egyaránt: 2021. május 1.

Szabadtéri társasági programokra és beszélgetésekre, ismerkedésre is adódik lehetőség a rendezvényen. A programok között tervezünk vezetett városnézést, és amennyiben a járványügyi szabályok lehetővé teszik, múzeumlátogatást (Bozsó Gyűjtemény, Leskowszky Hangszergyűjtemény). Az esti programok a zene és a tánc jegyében fognak zajlani. Kodály városában több zeneiskola, táncegyüttes, énekkar és kamaraegyüttes működik. A Kecskemét Táncegyüttes rövid, több tájegységet megidéző előadása után egy táncház keretében kóstolhatnak bele a néptáncba az érdeklődők.

Az Emlékversenyen szeretnénk bemutatni a kollégáknak Bács-Kiskun megye tehetséges gyógyszerészeit, akik a hivatásuk mellett különböző művészeti ágakban is alkotnak: festenek, rajzolnak, énekelnek, verselnek. Műveikből egy kis kiállítást rendezünk a verseny helyszínén, de a többi már legyen meglepetés...

Remélem, hogy akik először jönnek el Kecskemétre, kellemes emlékeket visznek haza a felújított Városházáról, a Cifrapalotáról vagy a főter hangulatából. A sok eseménytelen hónap után ünnepeljünk együtt a fiatal kollégákkal! Előadásai évről évre bemutatják hivatásunk sokszínűségét, látásmódjuk és témáik mindenki számára tanulságosak. Az Emlékverseny akkreditált, pontszerző továbbképzés gyógyszerészek részére, 15 kreditpont értékű, szabadon választható kategóriában.

Bízva a tavalyi nyári hónapok „forgatókönyvében”, invitálok minden kedves kollégát Kecskemétre, az LVI. Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre!

Sebéné Csátori Eszter
az MGYT Bács-Kiskun Megyei Szervezetének elnöke

A jelentkezési feltételek változatlanok:

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

Várjuk fiatal kollégáink jelentkezését!

Várjuk valamennyi gyógyszerész jelentkezését kortól és érdeklődési körtől függetlenül a hallgatóság soraiba.

Amennyiben a járványügyi helyzet alakulása nem kedvez a rendezvény megtartásának, úgy a Szervezési Bizottság április végén dönt a verseny megrendezésének alternatív lehetőségeiről.

Budai Livia

Antihisztamin hatóanyagok

80 év, három generáció, színes paletta

Az allergiás kórképek kezelésében első vonalbeli hatóanyagoknak számítanak az antihisztaminok, amik mind lokálisan, mind szisztémásan alkalmazhatók. Az 1940-es években megjelent ún. első generációs antihisztaminok a szedáló „mellékhatásuk” miatt – az allergiás panaszok szisztémás kezelésében – mára már háttérbe szorultak. A napjainkban leggyakrabban alkalmazott második és harmadik generációs antihisztaminok közös vonása, hogy magas fokú szelektivitást mutatnak a hisztamin-1-receptorokkal szemben. Azonban, az újabb generációs antihisztaminok palettája is színes: található köztük olyan gyógyszervegyület, amit akár a repülőgéppilóták is alkalmazhatnak az allergiás panaszaik enyhítésére, és van olyan hatóanyag is, aminek a szedése során tekintettel kell lenni néhány étel-interakcióra.

ANTIHISZTAMIN-TÖRTÉNELEM

Az allergiás kórképek túlnyomó többségének, köztük az allergiás rhinitis enyhe formájának és az akut vagy krónikus *urticaria*-nak a kezelése a hisztamin-1-receptorokat gátló vegyületek (továbbiakban antihisztaminok) adagolásán nyugszik.

Az első antihisztamin, a fenbenzamin, 1942-ben „született”. Az első generációs antihisztaminok (pl. difenhidramin, hidroxizin), amiket „klasszikus antihisztaminok”-ként is emlegetnek, a különféle hisztamin receptorokon kívül kisebb-nagyobb affinitással gátolják a muszkarinerg, az adrenerg és a dopaminerg receptorokat. A receptor-szelektivitás hiánya kardiovaszkuláris, húgyúti és gasztrointesztinális mellékhatásokban egyaránt megnyilvánul. A központi idegrendszeri mellékhatásokat pedig azok a statisztikai adatok támasztják alá, melyek szerint az első generációs antihisztaminok szedése másfélszeresére emeli a halálos kimenetelű autóbalesetek számát, illetve jelentősen rontja pl. az egyetemisták tanulmányi eredményeit [1,2].

Az újabb antihisztaminok (második generációs antihisztaminok: bilasztin, cetirizin, loratadin, rupatadin) megjelenése általában a hisztamin-1-receptor (H1-receptor) irányába mutatott receptor-szelektivitás növekedésével járt, illetve a vér-agy gáton való átjutás egyre kevésbé volt jelen. A fejlődés nem elsősorban a kifejezettebb allergiaellenes hatásban öltött testet, hanem inkább abban, hogy az újabb típusú antihisza-

minokkal csökkenthető lett az egyéb receptorokkal kialakuló kölcsönhatásokra visszavezethető mellékhatások rizikója. A modern antihisztaminok némelyikénél a placebo-kezeléssel összemérhető a tapasztalt mellékhatások súlyossága és gyakorisága [1-3].

Mára már az antihisztaminok harmadik generációját (dezloratadin, fexofenadin, levocetirizin) is megalkották. Ebbe a csoportba korábbi antihisztamin vegyületek metabolitjai vagy enantiomerjei tartoznak, amik a hatásosság és/vagy biztonságosság fokozását kínálják az elődjeikkel szemben [2].

PREFERÁLANDÓK A 2. ÉS 3. GENERÁCIÓS ANTIHISZTAMINOK

Napjainkban a szisztémás allergiaellenes kezelések első lépcsőfokát az újabb generációs antihisztaminok adása jelenti. A második és harmadik generációs, *per os* adagolt antihisztaminoknál a terápiás hatás rövid időn belül (0,7–3 óra) fellép, és jellemzően 24 órán keresztül fennmarad, napi egyszeri adagolási sémát téve lehetővé. Pozitív kivételként a cetirizin és a levocetirizin említendő; ezeknél a hatóanyagoknál a bevételt követően a hatásfélértéig eltelt idő az átlagosnál rövidebb, mindössze 0,7 óra [2]. Az újabb generációs antihisztaminok előnye, hogy a centrális H1-receptorokkal való kölcsönhatás hiánya/minimális megléte miatt nem fokozák az étvágyat, és nem hizlalnak – ennek kiemelt jelentősége van a diabéteszesek vagy hiperkoleszterinémia antihisztamin-kezelésében [1,2].

Az antihisztaminok terheesség alatti alkalmazása orvossal való egyeztetést igényel. A rendelkezésre álló eredmények és tapasztalatok alapján a nagyobb múltra visszatekintő, de újabb generációs antihisztaminok (pl. loratadin) adagolása javasolható, szükség esetén [4].

AZ ORRTÜNETEK DÖNTENEK A PER OS VERSUS INTRANAZÁLIS KÉRDÉSBEN

Mint azt a nemzetközi ajánlásokon túl a 2015-ben megjelent hazai szakmai irányelv is megfogalmazza: „Az orális és intranazális antihisztaminok elsőként választandó szerek felnőtt és gyermekkorban enyhe fokú allergiás rhinitisben, és közepes/súlyos fokú intermittáló allergiás rhinitisben, ha a vezető tünet a tüsszögés, orrfolyás, szem-, orr-, torokviszketés. Csak orrtünetek esetén az intranazális forma, több szervi allergiás tünetek esetén az orális forma adása javasolt” [5].

Fontos tudni, hogy a szisztémás antihisztaminok hatékonyan csökkentik az allergiás tüneteket, de az orrdugulásra kevésbé hatnak [5]. Az intranazálisan alkalmazott antihisztaminokkal azonos hatás elérése mellett (sőt, az orrdugulás erőteljesebben csökken) a szisztémás mellékhatások minimalizálhatók. A lokális szerek további előnye, hogy a hatásuk gyorsan kialakul (kb. 15 perc), ami lehetővé teszi a szükség szerinti alkalmazásukat [5].

MINIMÁLISAN SZEDÁLÓ ÉS TÉNYLEGESEN NEM SZEDÁLÓ ANTIHISZTAMINOK

A második és harmadik generációs antihisztaminok – az első generációsokkal összehasonlítva – kevésbé lipofilek, ami a vér-agy gáton való átjutásuknak határt szab. Ennek ellenére leszögezendő, hogy a szedatív mellékhatás teljességgel nem zárható ki a modern antihisztaminoknál sem. Egy meta-análízis alapján például a levocetirizin enyhe szedatív hatással rendelkezik – noha egy harmadik generációs antihisztamin [3]. Jelenleg a legkevésbé szedáló antihisztaminokként a loratadint, a fexofenadint, a dezloratidint, a rupatadint és a bilasztint tartják számon [2].

Amennyiben a beteg gépjárművet vezet vagy gépet kezel, kiemelt szempont, hogy az alkalmazott antihisztamin ne okozzon nála kognitív funkcióbeli zavart. Ez elsősorban olyan antihisztaminok adásával érhető el, amik kevésbé lipofil karakterük és a P-glikoproteinnel való szubsztrát-viszonyuk miatt a vér-agy gáton csak elhanyagolható mértékben jutnak át; ilyen a fexofenadin és a bilasztin. A terfenadin aktív metabolitja, a fexofenadin által okozott kognitív funkció-



beli, illetve pszichomotoros teljesítménybeli csökkenés placebo-szinten mozog. A fexofenadin biztonságosan alkalmazható gépet vezető/kezelő, veszélyes munkakörben dolgozó allergiás személyeknél is, akiknél a korábbi antihisztaminok a potenciális mellékhatásuk miatt nem voltak javasoltak [3]. A hidrofíl karakterű piperidin-származék bilasztin szintén a P-glikoprotein szubsztrátja. Ezzel is összefügg, hogy a bilasztin adagolása biztonságosság és tolerálhatóság szempontjából a placebo-kezelésével vethető össze. Az allergiás vagy urticariás repülőgép pilóták által alkalmazott napi 20 mg-os bilasztin adagok a repülésbiztonságot sem veszélyeztetik [6-8].

Ismert a tanács, miszerint a potenciálisan központi idegrendszeri mellékhatású antihisztaminokkal való együttes alkoholfogyasztás kerülendő. Lényeges tudni azonban, hogy néhány antihisztamin és az alkohol között már kizárták a hatásfokozódásban megnyilvánuló interakciót. Például, a napi 20 mg-os bilasztin adag nem fokozza a vele egyidejűleg elfogyasztott alkohol centrális depresszáns hatását [6,7]. Ez vonatkozik az előírászerűen adagolt rupatadindra is [8].

A bilasztin előbb említett kiemelkedő biztonságossági és tolerálhatósági profiljának szerepe van az emelt dózisú adagolások esetekben, így például a nehezen kezelhető urticariánál, ahol az EAACI/GA2LEN/EDF/WAO irányelveknek megfelelően a szokásos napi antihisztamin adagok négyszereséig emelhető a napi antihisztamin-dózis, miközben nem kell számolni a mellékhatás-kockázat jelentős fokozódásával [6,7].

ÉTEL-INTERAKCIÓK A FEXOFENADINNA ÉS A RUPATADINNA

Az újabb generációs antihisztaminok közül a fexofenadinnal és a rupatadinnal kapcsolatban írtak le a mindennapi gyakorlat szempontjából releváns étel-interakciót.

A naringin és a heszperidin fexofenadinnal való együttes adagolása a szerves aniontranszporter polipeptid 1A2 (OATP 1A2) gátlása révén csökkenti a fexofenadin biohasznosíthatóságát. Az interakció elkerülése érdekében a fexofenadin és a narancslé/grapefruitlé fogyasztása között legalább 4 órának kell eltelni [2]. A rupatadint sem szabad grépfrútléval egyidejűleg bevenni. Ugyanis, a rupatadin grépfrútléval történő együttes alkalmazása – CYP3A4 izoenzimen keresztül megnyilvánuló interakció miatt – 3,5-szeresére növeli a rupatadin szisztémás expozícióját [8].

Irodalom

1. Kuna P, Jurkiewicz D, et al. The role and choice criteria of antihistamines in allergy management - expert opinion. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:397-410. – 2. Fein MN, Fischer DA, et al. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation

H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:61. – 3. Huang CZ, Jiang ZH, et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20:72. – 4. Gilboa SM, Ailes EC, et al. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:1667-98. – 5. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az allergiás rhinitis ellátásáról; EK 19. szám (2015. XI. 30) – 6. Church MK, Labeaga L. Bilastine: a new H1 -antihistamine with an optimal profile for up dosing in urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1447-52. – 7. Ridolo E, Montagni M, et al. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy.* 2015;13:1. – 8. www.ogyei.gov.hu gyógyszerinformáció (2021.03.11.)

BUDAI L: *Antihistamines: 80 years, 3 generations, colourful palette*

**Könnyedén KEZELI
az ALLERGIA TÜNETEIT,
álmosító hatás nélkül!**



**GYORS
HATÁSKÉZDET
EGÉSZ NAPOS
VÉDELEM**

RECEPT NÉLKÜL



RICHTER GEDEON





Dobszay Annamária, Szilvay András, Somogyi Orsolya



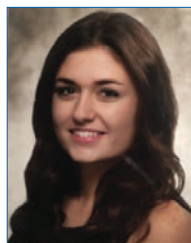
Betegek gyógyszerismerete és gyógyszerelési problémái polifarmácia esetén

A közforgalmú gyógyszertárakban végzett gyógyszerbiztonsági ellenőrzés módszertani ajánlása

A jelen tanulmányban bemutatott projektmunka célja, hogy a projekt során alkalmazott gyógyszerészi módszertan segítségével hozzájáruljon a jogszabályban rögzített gyógyszerbiztonsági ellenőrzés feladatainak egységesen dokumentált megvalósításához közforgalmú gyógyszertárakban. Ezáltal olyan adatok elemzése válik lehetővé, amelyek kellő bizonyítékot nyújtanak azon felvetéshez, mely szerint az alapszintű gyógyszerészi gondozás keretében végzett gyógyszerészi feladatok fejlesztése elengedhetetlenül fontos a biztonságos gyógyszeralkalmazás érdekében. A projektmunka során gyűjtött adatokon elvégzett vizsgálataink célja, hogy pontos képet kapjunk a betegek gyógyszerismeretéről és az előforduló gyógyszerelési problémákról polifarmácia esetén, kiemelt figyelmet fordítva a feltérképezett interakciós kockázatok mennyiségi és minőségi jellemzésére. A projektmunka központi koordinálása a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán, a gyógyszertár üzemeltetés, vezetés szakképesítés oktatási programjának keretein belül valósult meg, a 2017-2018-as tanévben. A teljes projektben összesen 78 szakgyógyszerész-jelölt, 98 háziorvos és 763 polifarmáciás beteg vett részt. A gyógyszerelés részletes áttekintésének és a betegek nyomon követésének köszönhetően a résztvevő betegek gyógyszerismerete 3,8%-ot javult, ami statisztikailag is szignifikáns fejlődést jelent ($p < 0,001$). A szakgyógyszerész-jelöltek összesen 773 gyógyszerelési problémát tártak fel, amelynek nagy része interakciós kockázat okozta minőségi biztonságossági probléma volt (41,5%). A regisztrált interakciós kockázatok legnagyobb arányban vényköteles gyógyszerkészítmények között léptek fel (68,5%), amely talán várható eredmény polifarmáciás betegek esetében, mégis egyértelműen alátámasztja, hogy a jövőben nélkülözhetetlen egy egységes eljárásrend kidolgozása a háziorvosokkal való hatékony kapcsolattartás és az interakciós kockázatok egységes gyógyszeres kezelése érdekében, amely természetesen megfelelő informatikai támogatást is megkövetel.

BEVEZETÉS

„A jó gyógyszerésznek, mint az egészségügyi szolgálatban az orvos társának, nyitott szemmel kell figyelnie körzetének egészségügyi viszonyait.” – 1934-ben Scholtz Kornél államtitkár a Magyar Közlönyben többek között a fenti szavakkal kérte fel a hazai gyógyszerészeket arra, hogy az akkori népegészségügyi helyzet javítására irányuló törekvésekben részt vegyenek. Már az ezt megelőző években elindultak olyan egészségügyi reformok, amelyek a gyógyszerészi szerepkör kibővítését is megcélzották, azonban a mai értelemben vett gyógyszerészi gondozás alapjait az államtitkár által megfogalmazott elvek és feladatok fektették le. Ezek között szerepel az orvossal való együttműködés,



Dobszay Annamária 2020 júliusában diplomázott a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Tanulmányai során aktív TDK-munkát végzett, a 2019-es évben a Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Konferencián a megjelenített témával kapcsolatos előadásával 3. díjat szerzett. 2020-ban a Semmelweis Egyetem Rektori Pályázatán 2. díjat nyert. Jelenleg közforgalmú gyógyszertárban dolgozik és a Semmelweis Egyetem szakgyógyszerészképzésén folytatja tanulmányait.

a betegtanácsadás, az egészség monitorozása, a profilaktikus szemlélet kialakítása, a felelős gyógyszeres kezelés és öngyógyszerelés, valamint bizonyos egészségügyi paraméterek gyógyszeres mérésére való lehetőség biztosítása. A gyógyszerészi gondozás definícióját és fel-

adatait azóta természetesen jogszabályba foglalták, majd szaktevékenységgé nyilvánították, illetve mind a vénköteles, mind a vén nélkül kapható készítmények expedálása során szükséges teendőket részletesen meghatározták [1,2].

Az utóbbi években jelentős hazai projektek, kutatások zajlottak, amelyek részben egymásra épülve, egymás tapasztalataiból táplálkozva a gyógyszerési gondozás fejlődésének előre lendítését célozták meg. Ilyen volt például a 2015-2016-os tanévben a Semmelweis Egyetemen zajló háziorvos-gyógyszerész együttműködés pilot program, amely tulajdonképpen jelen kutatás előzményét jelentette. A projekt résztvevői háziorvosok, közforgalmú gyógyszertárakban dolgozó gyógyszerészek, és három csoportba sorolható betegek voltak (K-vitamin antagonistát szedő, ACE-gátlót és NSAID-ot együtt szedő, illetve mindkét csoportba besorolható betegek) [3].

2018-ban elindult a *Gyógyszereim 5xM* pilot program több hazai, szakmai szervezet együttműködésével [4]. Bár fő célja a beteg-adherencia növelése volt, alkalmas volt a gyógyszeres szolgáltatások és a gyógyszeres kompetencia-fejlesztések megvalósíthatóságának feltérképezésére is. A projekt eredménye többek között egy, a lakosságnak szóló tízrészes ismeretterjesztő kiadvány, valamint egy szintén tízrészes szakmai segédanyag [4]. Mivel a bevezető időszak egyértelműen sikerrel zárult, a *Komplex gyógyszeres adherencia-fejlesztő program* azóta is működik és még szélesebb körben közös szakmai törekvéssé vált [5].

CÉLKITÜZÉS

A jelen tanulmányban bemutatott projektmunka célja, hogy a projekt során alkalmazott gyógyszereszi módszertan segítségével hozzájáruljon a jogszabályban rögzített gyógyszerbiztonsági ellenőrzés feladatainak egységesen dokumentált megvalósításához közforgalmú gyógyszertárakban. Ezáltal olyan adatok elemzése válik lehetővé, amelyek kellő bizonyítékot nyújthatnak azon felvetéshez, mely szerint az alapszintű gyógyszereszi gondozás keretében végzett gyógyszereszi feladatok fejlesztése elengedhetetlenül fontos a biztonságos gyógyszeralkalmazás érdekében. A projektmunka során gyűjtött adatokon elvégzett vizsgálataink célja, hogy pontos képet kapjunk a betegek gyógyszerismeretéről és az előforduló gyógyszerelési problémákról polifarmácia esetén, kiemelt figyelmet fordítva a feltérképezett interakciós kockázatok mennyiségi és minőségi jellemzésére.

Mindez hozzájárulhat a jövőben egy olyan egységes gyógyszereszi eljárásrend kidolgozásához, amely tisztázza a háziorvos-beteg-gyógyszerész együttműködési háromszög hatékony működésének alapfeltételeit, hiszen a projektmunka során alkalmazott módszertan értelmében a gyógyszerészek felkeresték a betegek háziorvosait, ha hatáskörükön túlmutatót egy probléma megoldása. Továbbá elősegíti a gyógyszerelési problémák előfordulási gyakoriságának csökkentését, különös figyelmet fordítva arra, hogy az interakciós kockázatok klinikai jelentőségének meghatározása is egyértelműen definiált legyen a szakmai gyakorlatban.

MÓDSZEREK

A projektmunka gyakorlati megvalósítása

A kutatás alapjául szolgáló projektmunkát a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karának szakképzésében résztvevő szakgyógyszerész-jelöltek végezték (gyógyszertár üzemeltetés, vezetés szakképesítés), akkreditált közforgalmú gyógyszertárakban. A szakgyógyszerész-jelöltek polifarmáciás, tehát öt vagy annál több gyógyszert rendszeresen szedő betegeket vontak be a közös munkába, illetve sor került a résztvevők háziorvosainak bevonására is. Mindez az Állami Egészségügyi Ellátó Központ alapellátási módszertan fejlesztéséért felelős főosztályának támogatásával zajlott 2017 októbertől és 2018 márciusa között.

A szakgyógyszerész-jelöltek a megfelelő tájékoztatás után első lépésként egy olyan háziorvost vontak be, akinek betegei elsősorban a gyógyszerészek munkahelyéül szolgáló gyógyszertárakban váltották ki gyógyszereiket. A háziorvossal való kapcsolatfelvételt az egyetem egy támogatói levéllel segítette. A háziorvos a szakgyógyszerész-jelölt segítségével tíz olyan pácienset választott ki, akik kivétel nélkül, önkéntesen beleegyeztek a részvételbe, elmúltak 18 évesek, öt vagy ennél több gyógyszerüket havi rendszerességgel váltották ki az érintett patikákban. Mindezek mellett természetesen előtérbe kerültek az orvossal kapcsolatos problémák is. A bevont betegeket úgynevezett Medikártyával látták el, amelyen a beteg, a háziorvos és a gyógyszerész elérhetősége, a beteg által szedett összes készítmény neve, hatáserőssége, adagolása került feltüntetésre. A gyógyszertárakban a Medikártyával érkező betegeket az expedáló szakemberek rögtön a szakgyógyszerész-jelölthöz irányították, így a kártya használata egyfajta jelzőrendszerként is működött.


I. táblázat A gyógyszerelési problémák egységes kategorizálása és az ezeket kiváltó lehetséges okok [6]

	Gyógyszerelési probléma		Gyógyszerelési probléma feltételezett oka
Szükségesség	GYP1	Gyógyszeresen nem kezelt egészségügyi probléma. A betegnek van olyan betegsége, amelyre szükséges lenne, de nem kap gyógyszeres kezelést.	Gyógyszerkiválasztás (Szükséges gyógyszer hiánya)
	GYP2	Indokolatlan gyógyszerzedés okozta egészségügyi probléma. A beteg olyan egészségügyi problémától szenved, amely egy olyan gyógyszer szedésének a következménye, amelyre nincs szükség a terápiában.	Indokolatlanul alkalmazott készítmény Hatástani csoporton belüli duplikáció
Eredményesség	GYP3	Minőségi eredménytelenség. Az adott gyógyszeres kezeléssel a beteg nem éri el a célértéket, a gyógyszer elégséges hatékonyságának, vagy alkalmazásának hiányosságai miatt.	Gyógyszerkiválasztás Non-adherencia
	GYP4	Mennyiségi eredménytelenség. Az adott gyógyszeres kezeléssel a beteg nem éri el a célértéket, amely dozírozási problémákra vezethető vissza.	Dozírozás (adag, gyógyszerforma)
Biztonságosság	GYP5	Minőségi biztonsági probléma. Gyógyszer okozta egészségügyi probléma.	Interakció Mellékhatás
	GYP6	Mennyiségi biztonsági probléma. Gyógyszer dózisa okozta egészségügyi probléma.	Dozírozás (adag, gyógyszerforma)

Az adatfelvétel a betegek tájékoztatása után kezdődött meg, szóbeli konzultáció révén. A szakgyógyszerész-jelöltek elsőként a betegek gyógyszerismeretét mérték fel egy gyógyszerismereti kérdőív segítségével. A kérdőív kitöltését követően eredménytől függetlenül átbeszélték a teljes gyógyszerelést, majd mind a vényköteles és vény nélkül kapható gyógyszereket, mind pedig az egyéb készítményeket rögzítették a Medikártyán. Feltűntették továbbá a tapasztalt gyógyszerallergiákat és mellékhatásokat is. Belső regisztrációként minden résztvevőről nyomon követési adatlapot készítettek, ezen adatokat elektronikusan is rögzítették, egységes, táblázatos formában. Ezt követően a szakgyógyszerész-jelöltek minden beteg esetében gyógyszerbiztonsági ellenőrzést végeztek, szem előtt tartva a „szükségesség-eredményesség-biztonságosság” szempontokat (**I. táblázat**). Ha gyógyszerelési problémát találtak, saját hatáskörükön belül igyekeztek kiküszöbölni a hibát vagy értesítették a háziorvost. A felmerülő gyógyszerelési problémákat azonosították és kategorizálták, majd mindezt egységesen, elektronikus úton rögzítették.

A projekt alatt a szakgyógyszerész-jelöltek havi rendszerességgel, de minimum három alkalommal konzultáltak a betegekkel. A folytonosságnak köszönhetően nyomon tudták követni a terápiákban

történő változásokat és az elvégzett intervenciók következményeit, eredményeit is. Az utolsó konzultáció során a betegek ismét kitöltötték a gyógyszerismereti kérdőívet.

Az adatok gyűjtésének és értékelésének módszertana

Az adatgyűjtéshez az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet által összeállított saját fejlesztésű adatlapokat, kérdőíveket és elektronikus táblázatokat használták a szakgyógyszerész-jelöltek. Ezek segítették a későbbi tudományos és statisztikai vizsgálatok elvégzését. Jelen tanulmányban az alábbi adatok vizsgálatával foglalkozunk:

- gyógyszerismeret és változása,
- gyógyszerelési problémák gyakorisági eloszlása,
- interakciós problémák részletes vizsgálata.

A gyógyszerismeret felmérése során a betegek ugyanazt a kérdőívet töltötték ki a projektmunka elején és a végén, amelyben gyógyszereik nevét, hatáserejét, adagolását és az adott gyógyszerekkel kezelt betegségeiket kellett felsorolniuk. Az összesített gyógyszerismeret az összes helyes válasz és a betegek által írt helyes válaszok arányát jelentette (százalékosan kifejezve). A papíralapú kérdőívet sok résztvevő

önállóan töltötte ki, az idős betegek esetében pedig a szakgyógyszerész-jelöltek interjú adatfelvételt végeztek.

A gyógyszerelési problémákat (GYP) a szakgyógyszerész-jelöltek az **I. táblázat**ban látható hat csoportba osztották. Ezen klasszifikációs rendszer a kategóriákhoz tartozó lehetséges kiváltó okokat is meghatározza. Az egyértelműen be nem sorolható problémák az „egyéb” kategóriába kerültek [6]. A feltárt gyógyszerelési problémák közül részletes vizsgálat alá az interakciós problémákat vetettük. Az interakciós kockázatokat az alábbi három fő szempont szerint elemeztük:

- az interakciókban résztvevő hatóanyagok és hatóanyag csoportok előfordulási gyakorisága,
- az interakciókban érintett készítmények rendelési és kiadhatósági jogosultsága,
- az interakciós problémák klinikai súlyossága, jelentősége.

A résztvevő hatóanyagokat elsőként a WHO ATC kódrendszere alapján csoportosítottuk. Ez a rendszer a hatóanyagokat a hatás kifejtésének a helye, a terápiás hatás és a kémiai tulajdonságok szerint öt szinten különbözteti meg [7,8]. A kiadhatóság szerinti osztályozáshoz a Pharminx® online adatbázist használtuk (vényköteles és vény nélkül expedíálható készítmények, egyéb gyógyhatású termékek kategorizálása) [9]. Az interakciós kockázatok súlyosságát az UpToDate® Lexicomp interakciós adatbázisa alapján soroltuk be, az alábbi fokozatok szerint [10]:

- **A típusú interakciós kockázat:** nem bizonyított sem farmakokinetikai, sem farmakodinámiai interakció a két hatóanyag között.
- **B típusú interakciós kockázat:** az adatok azt mutatják, hogy a megadott hatóanyagok kölcsönhatásba léphetnek egymással, azonban kevés olyan bizonyíték áll rendelkezésre, amely klinikai szempontból releváns lenne.
- **C típusú interakciós kockázat:** az adatok azt mutatják, hogy a megadott hatóanyagok klinikai

szempontból is jelentős kölcsönhatásba lépnek egymással. A két készítmény együttes alkalmazásának előnyei általában meghaladják a kockázatokat. A lehetséges negatív hatások azonosítására egy megfelelő monitorozási tervet kell alkalmazni. A páciensek egy bizonyos hányadánál szükséges lehet az egyik, vagy mindkét hatóanyag adagolásának módosítása.

- **D típusú interakciós kockázat:** az adatok azt mutatják, hogy a megadott hatóanyagok klinikai szempontból is jelentős kölcsönhatásba lépnek egymással. Egy beteg-specifikus meghatározás során el kell dönteni, hogy az egyidejű alkalmazás előnyei meghaladják-e a kockázatokat. Az előnyök felismerésének és az egyidejű alkalmazásból származó toxicitás minimalizálásának érdekében speciális lépéseket kell tenni. Ez magába foglalhatja az agresszív monitorozást, az adagoláson való változtatást, illetve alternatív hatóanyag kiválasztását.
- **X típusú interakciós kockázat:** az adatok azt mutatják, hogy a megadott hatóanyagok klinikai szempontból is jelentős kölcsönhatásba lépnek egymással. Az egyidejű alkalmazás kockázata általában meghaladja az előnyeit. Az egyidejű alkalmazás ellenjavalltnak tekinthető.

Az alkalmazott statisztikai vizsgálatok

A statisztikai értékeléshez SPSS 20.0 programcsomagot használtunk. A leíró statisztikai elemzést követően a folytonos adatok esetén kétmintás és korrelációs t-próbát, illetve varianciaanalízist végeztünk. A nem normális eloszlású és a diszkrét adatokra elsősorban egyváltozós, kétváltozós és k változós Kruskal-Wallis próbákat, valamint Khí-négyzet próbát alkalmaztunk. A normalitást Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. A szignifikancia szint $p=0,05$ volt, a teljes elemzés alatt 95%-os konfidenciaintervallumban dolgoztunk.

II. táblázat Az azonosított gyógyszerelési problémák és az azokat kiváltó okok eloszlásának aránya (n=773db GYP)

Az azonosított GYP-k típusai és az azokat kiváltó okok	GYP1		GYP2		GYP3		GYP4	GYP5		GYP6	Egyéb
	Szükséges gyógyszer hiánya		Indokolatlan gyógyszer	Duplikáció	Gyógyszerkiváltás	Non-adherencia	Dozírozás	Interakció	Mellékhatás	Dozírozás	
GYP	10,5%		9,8%		14,0%		6,2%	52,8%		5,4%	1,3%
Kiváltó ok	10,5%		4,7%	5,1%	5,6%	8,4%	6,2%	41,5%	11,3%	5,4%	1,3%



EREDMÉNYEK

A projektmunka leíró eredményei

A kutatásban 78 szakgyógyszerész-jelölt, 98 háziorvos és 763 polifarmáciás beteg vett részt. A gyógyszerterárik többsége budapesti elhelyezkedésű volt, az összes érintett települést tekintve (35 település) a projekt 15 megyét érintett. A betegek 39,1%-a férfi, 60,9%-a nő volt. Átlag életkoruk 69,2 év, 67,4%-uk 65 év feletti volt.

A gyógyszerismeret és a gyógyszerelési problémák eredményei

A gyógyszerismereti kérdőívet 754 beteg töltötte ki. A kiindulási gyógyszerismeret átlagosan 67,9% volt, ez a projekt végére 71,8%-ra nőtt. A 3,8%-os javulás statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$). A gyógyszerbiztonsági ellenőrzések eredményeként a szakgyógyszerész-jelöltek összesen 773 db GYP-t tártak fel. A kategóriák és a feltételezett kiváltó okok gyakorisági eloszlását a **II. táblázat** mutatja be.

III. táblázat Az öt leggyakrabban interakcióba lépő hatóanyag százalékos előfordulási aránya a feltárt interakciók számához ($n=406$) viszonyítva

Hatóanyag	Előfordulási arány
Perindopril	12,6%
Amlodipin	11,3%
Acetilszalicilsav	10,8%
Metformin	10,6%
Bizoprolol	8,9%

IV. táblázat Az interakciókban előforduló hatóanyagok előfordulási aránya az interakciók számához ($n=406$) viszonyítva, az ATC besorolás 3. szintje szerint csoportosítva

ATC kód	Csoportnév	Előfordulási arány
B01a	Antitrombotikus gyógyszerek	22,2%
C07a	Béta-receptor blokkolók	21,9%
A10b	Vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok	18,0%
C09a	ACE-inhibitorok, önmagukban	17,7%
M01a	Nem szteroid gyulladásgátlók és reuma-ellenes készítmények	13,8%
C08c	Szelektív kalcium-csatorna blokkolók, főként érhatasokkal	11,6%

V. táblázat A kiadhatósági csoportok szerinti interakciós kategorizálások százalékos előfordulási arányai

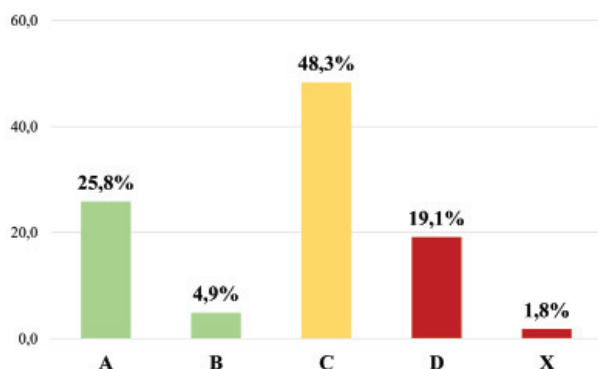
A készítmények kiadhatósága szerint képzett csoportok egymással alkotott interakciós párainak kategorizálása		Előfordulási arány
Vényköteles	Vényköteles	68,5%
Vényköteles	OTC	26,3%
Vényköteles	Egyéb	2,8%
OTC	OTC	2,5%

Az interakciók részletes vizsgálatának eredményei

A feltárt interakciókban összesen 127 db hatóanyag vett részt. Leggyakrabban kölcsönhatásba lépő hatóanyagokat a **III. táblázat** foglalja össze. A feltárt interakciók ATC kódrendszer szerinti kategorizálása során az ATC kód 3. szintje, tehát a gyógyászati/hatástani alcsoport szerinti vizsgálat eredményezte az egyik leghasznosabb információt. A hat leggyakrabban interakcióba lépő hatóanyagcsoport eloszlását a **IV. táblázat** szemlélteti.

A készítmények kiadhatóságát tekintve a lehetséges előfordulási párok megoszlási arányai az **V. táblázat** szerint alakultak. Míg az étrend-kiegészítők és egyéb készítmények, illetve az OTC-OTC kombinációk elhanyagolható mértékben jelentettek problémát, addig a vényköteles gyógyszerek között fellépő, illetve a vényköteles és OTC gyógyszerek adta interakciók számos esetben álltak a gyógyszerelési hiba hátterében. Az interakciós kockázatok klinikai jelentőség szerinti kategorizálásának összefoglaló eredményét az **1. ábra** mutatja.

Az A vagy B súlyosságú interakciók hátterében leggyakrabban három hatóanyag állt. Az amlodipint, a bizoprololt és a metformint kiemelkedően sokszor jelölték meg a gyógyszerészek potenciális veszélyként, azonban az esetek többségében nem állt fenn klinikailag releváns probléma. Az esetek közel felében C súlyosságú interakció lépett fel, amelyeknél a terápiás előnyök alapvetően meghaladhatják a kockázatokat, azonban a lehetséges negatív kimenetelű kölcsönhatások miatt a betegek gyógyszerelésének és állapotá-



1. ábra Az interakciós kockázatok százalékos előfordulási aránya klinikai jelentőségük szerint (UpToDate Lexicomp® kategorizálást alkalmazva)

nak folyamatos nyomon követése, ellenőrzése szükségessé válik.

D vagy X súlyosságú interakciót legtöbbször az acetilszalicilsav, az acenokumarol és az allopurinol okoztak. Az acetilszalicilsav interakcióinak, amely a leggyakrabban kölcsönhatásba lépő 5 hatóanyag között is szerepelt, 36,4%-a, az acenokumarol interakcióinak 65,2%-a, az allopurinol interakcióinak pedig 71,4%-a jelentett ilyen súlyos kockázatú kölcsönhatást. A három hatóanyaggal D és X kategóriájú interakcióba lépő (ható)anyagok listáját a **VI. táblázat** foglalja össze.

KÖVETKEZTETÉSEK

Eredményeink alapján kirajzolódott, hogy a szakgyógyszerész-jelöltek által végzett gyógyszerelési áttekintés a páciensek gyógyszerismeretét a megfelelő edukáció révén szignifikánsan javította. Tekintve, hogy ezen komplex gyógyszerelésű betegek sokszor

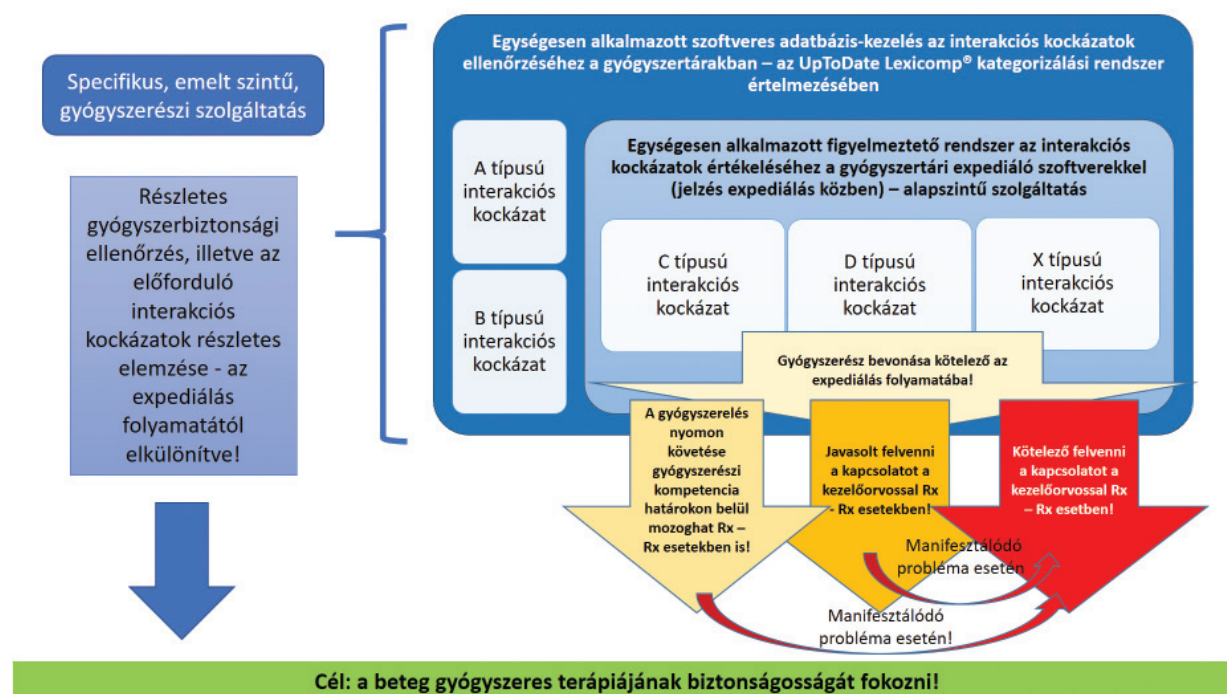
az idősebb korosztályba tartoznak, akiknek az egészségértése alapvetően is nehezekebb, és amely tény önmagában is alacsonyabb adherenciát vonhat maga után, elengedhetetlen minden olyan lépés a gyógyszereszek részéről, amely jóvoltából részletesebben tudnak konzultálni betegeikkel az expedálás alkalmával gyógyszereikről.

Az elvégzett gyógyszeres felülvizsgálat során feltárt nagyszámú gyógyszerelési probléma felhívja a figyelmet a gyógyszerbiztonsági ellenőrzés fontosságára és a módszertan hatékonyságára. Adataink alapján átlagosan minden betegre jutott legalább egy gyógyszerelési hiba, amely számos esetben komoly kockázatot rejthet magában. Az interakciós kockázatok gyakori előfordulása több szempontból is kiemelendő. Ugyan két vényköteles gyógyszer kölcsönhatása lehet a felíró orvos által mérlegelt, a kockázatok ellenére is megtartott terápia része, azonban lehet olyan kommunikációs hiány következménye is, amely például két különböző indokból felkeresett orvos, vagy az orvos és a gyógyszerész között áll fenn. Az OTC gyógyszerek és egyéb készítmények okozta interakciós kockázatok kiszűrése már inkább a gyógyszerész hatáskörébe tartozik, hiszen gyakran a gyógyszerértár az egyetlen hely, ahol fény derül az öngyógyszerelés részeként szedett készítmények teljes listájára is. Jó példa erre az acetilszalicilsav, amelyet a betegek számos OTC készítményben, több indikációval is be tudnak szerezni, annak ellenére, hogy nemcsak a leggyakrabban interakciós kockázatot eredményező, hanem a legsúlyosabb kölcsönhatásba lépő hatóanyagok között is szerepel.

Ezzel szemben például az amlodipin, a bizoprolol és a metformin, amelyek ugyan szintén számos interakcióban részt vesznek, általában nem jelentenek kli-

VI. táblázat Az allopurinol, az acenokumarol és az acetilszalicilsav D vagy X kategóriájú interakciós párpai a szakgyógyszerész-jelöltek által felfedett interakciókban (UpToDate Lexicomp® kategorizálást alkalmazva)

Allopurinollal D vagy X interakcióba lépő (ható)anyagok	Acenokumarollal D vagy X interakcióba lépő (ható)anyagok	Acetilszalicilsavval D vagy X interakcióba lépő (ható)anyagok
acenokumarol	acetilszalicilsav	aceklofenák
kaptopril	allopurinol	acenokumarol
enalapril	fenofibrát	diklofenák
perindopril	fokhagyma	enoxaparin
warfarin	ginkgo biloba	fokhagyma
	ginzeng	ginkgo biloba
	ibuprofén	ginzeng
	metamizol	naproxén
	piroxikám	nimeszulid



2. ábra Javaslat az interakciós kockázatok kezelésének egységes gyógyszerértékelési eljárásrendjének kidolgozásához

nikai kockázatot, így az expedálás során történő kiszűrésük feleslegesen hosszabbítja meg a gyógyszeres felülvizsgálatot, és következményesen az adott beteggel töltött időt.

Az eddigieket figyelembe véve összegezhető, hogy a gyógyszerészeknek a hatékony gyógyszerbiztonsági ellenőrzéshez szükségük van egy egységes szakmai módszertanra, amely egyértelmű keretrendszer és praktikus expedálási segédleteket ad számukra. Ilyen lehet például a **VI. táblázat** alkalmazása az expedálás során. Továbbá szükség van egy olyan számítástechnikai háttér kidolgozására, amely a megfelelő interakciós adatbázis alapján az expedáló szoftverekbe integrálva jelzi a klinikailag releváns kockázatot hordozó, ezáltal ténylegesen kiszűrendő kölcsönhatásokat, növelve ezzel a gyógyszeres felülvizsgálat eredményességét. Az erre vonatkozó javaslatot a **2. ábra** foglalja össze.

ZÁRSÓ

Kutatásunk olyan vizsgálati szempontok mentén folyt, amelyek révén eredményeink illeszkedni tudnak a korábbi hazai törekvések sorába. Tapasztalataink alátámasztják azt, hogy az alapszintű gyógyszerészeti gondozás keretében végzett gyógyszerbiztonsági ellenőrzés valóban alkalmas a betegek gyógyszeres terápiájának optimalizálására, azonban elengedhetetlen a további fejlődés mind szakmai, mind technikai

értelemben. A jelen tanulmányban közölt adatok, eredmények a kézirat alapjául szolgáló diplomamunka adatait és eredményeit tükrözik. A projekttel kapcsolatban továbbra is folynak vizsgálatok, adatfeldolgozások.

Irodalom

1. 41/2007. (IX. 19.) EüM rendelet – 2. 2006. évi XCVIII. törvény – 3. Szilvay A, Somogyi O, et al. Közforgalmú gyógyszerértékelésben végzett gyógyszerbiztonsági ellenőrzés eredményei ACE-gátló és NSAID interakciós kockázat esetén, valamint az érintett betegek számára nyújtott gyógyszerészeti tanácsadás hatása. Gyógyszerészet. 2019;63:1-9. – 4. Somogyi O. Gyógyszereim 5xM adherencia program. Gyógyszerért. 2019;7-8:16-19. – 5. Kilencszervezet fogott össze az adherencia fejlesztéséért. Gyógyszerész Hírlap. 2019;30:9-13. – 6. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Ars Pharm. 2007;48:5-17. – 7. WHO. ATC/DDD Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?fbclid=IwAR327I3aQ9NQNRyhiQCf97u%205IbW7rYdsCjI5tabYVn118IRJCyaVrA9UqCE (2020.10.08.) – 8. <https://fogalomtar.aeek.hu/index.php/ATC> (2020.10.08.) – 9. Pharmindex Online. Hartóanyag kereső. <https://www.pharmindex-online.hu/gyogyszerek/hatoanyagok> (2020.10.08.) – 10. <https://www.uptodate.com/content-not-available#di-%20druglist> (2020.10.08.)

DOBSZAY A, SZILVAY A, SOMOGYI O: *Patients' knowledge and drug-related problems in polypharmacy – Methodological recommendation for medications reviews in Hungarian community pharmacies*

The aim of our study is to contribute to the development of a pharmaceutical methodology with the results of this research and to support the need for further efforts of the medication review in the Hungarian community pharmacies. The research is based on a project carried out in 2017-2018 by the Faculty of Pharmacy of Semmelweis University. The project was carried out by resident pharmacists who involved polypharmacy patients and GPs. The pharmacists assessed the drug-

related problems inherent in the therapy of patients by practicing medication review. 78 pharmacists, 98 GPs and 763 polypharmacy patients attended the study. During the project, patients' knowledge of medicines improved by 3.8% (significant difference, $p < 0.001$). Pharmacists uncovered a total of 773 medication problems, many of which was a quality safety problem caused by an interaction (41.5%). The highest proportion of registered interaction risks occurred between prescription and prescription medicines (68.5%). Properly performed medication review is appropriate to optimize patient therapy, however further development is essential to provide the necessary professional and technical background.

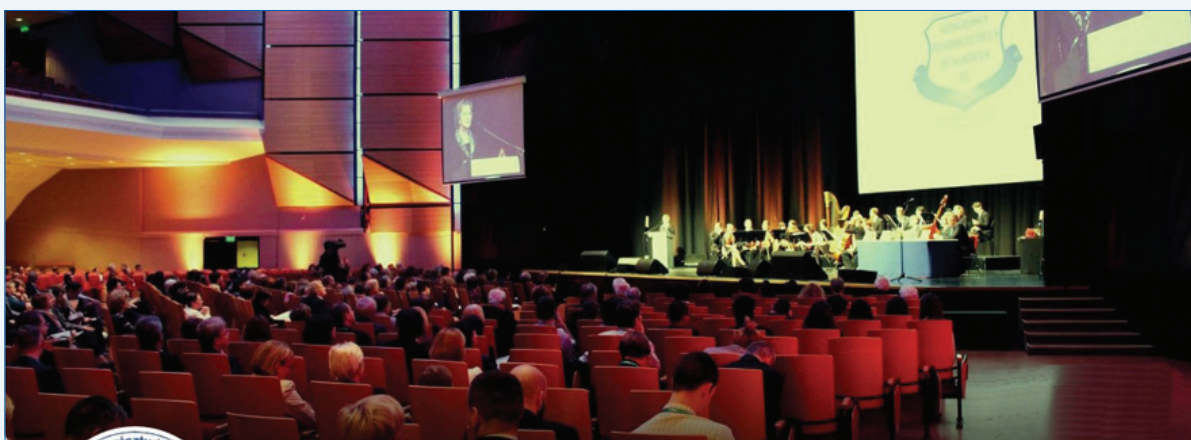
¹Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet
1092 Budapest, Högyes E. u. 7–9.

dobszay.annamaria@gmail.com

szilvay.andras@pharma.semmelweis-univ.hu

somogyi.orsolya@pharma.semmelweis-univ.hu

KERESSE FEL FACEBOOK-OLDALUNKAT!



**Magyar
Gyógyszerésztudományi
Társaság**

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

[facebook.com/Magyar-Gyógyszerésztudományi-Társaság](https://facebook.com/Magyar-Gyogyszeresztudomanyi-Tarsasag)

AZ ÉV GYÓGYSZERÉSZE



PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Magángyógyszerészek Országos Szövetsége koordinálásával a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság és a Magyar Gyógyszerész Kamara - a Roche Magyarország Kft. támogatásával - célkitűzéseiknek megfelelően immár tizenegyedik alkalommal pályázati felhívást tettek közzé az „Év Gyógyszerésze” cím elnyerésére.

A pályázat célja

Az **ÉV GYÓGYSZERÉSZE** díjat és kitüntető címet elnyert gyógyszerésznek országos nyilvánosságot és kiemelkedő szakmai rangot adni munkájához, elismerve annak követésre méltó minőségét. A kiírók olyan gyógyszerészt kívánnak elismerésben részesíteni, aki példát mutat kiemelkedő szakmai teljesítményével, hatékony megoldások alkalmazásával és betegközpontú szemléletével a gyógyszerészi gondozásban, a gyógyszerellátásban és a gyógyszerfejlesztésben egyaránt.

A pályázat menete

- Ezúton szeretnénk felkérni, hogy a **www.evgyogyszeresze.hu** oldalon szavazatával jelölje meg azt a gyógyszerészt, vagy gyógyszerészeket, akik véleménye szerint méltóak lehetnek az Év Gyógyszerésze megtisztelő cím elnyerésére. Szavazatait postai úton a következő címen adhatja le:
Nero Solution Kft. 2092. Budakeszi, Szőlőskert utca 5-7.
- A szervező a szavazatok alapján rangsort állít fel. A 10 legtöbb szavazatot kapott gyógyszerész névre szóló felkérést kap a pályázaton való részvétel további részleteivel. További 10 gyógyszerészt a betegek szavazatai alapján rangsorol a szervező, akik szintén felkérést kapnak a pályázaton való részvételre.
- A kiválasztott gyógyszerészeket ezután személyesen keresi fel a szervező, előre egyeztetett időpontban, ahol személyes beszélgetés keretében munkásságuk egészéről tudnak teljes képet adni.
- A szavazáson megjelölt gyógyszerészekről a szervezők egy rövid publikációt várnak el, előre meghatározott témakörökben, mely alább olvasható.

A pályázat témakörei

- Telemedicina - Gyógyszerészi gondozás az elektronikus egészségügyben
- Gyógyszerészi szerepvállalás lehetősége praxisközösségekben
- Web patika szerepe a járványkörnyezetben
- Védőoltásokkal kapcsolatos edukáció és tapasztalatok
- Véralvadásgátlóval kezelt betegek gondozásának jelentősége, protokollja
- Kreatív és innovatív megoldások a népegészségügyi programok megvalósításában
- Önellenoőrző tesztek - a betegek edukációjának és egészségmenedzselésének lehetőségei
- Gyógyszerészi gondozási lehetőségek és/vagy gyógyszerészi szerepvállalás a farmakoterápia menedzsment területén
- Gyógyszer / étrendkiegészítő / táplálék - interakciók és felszívódás lehetőségei
- Lakossági gyógyszerellátás COVID helyzetben

A pályázat nyílt, részt vehet minden aktív gyógyszerész. A pályázatokat a szakmai zsűri tagjai anonim módon bírálják el.

Pályázati díjazás

A 2021-es év Év Gyógyszerészeének választott jelentkező a páratlan szakmai elismerésen túl idén is értékes, szakmailag is hasznos ajándékban részesül. A díjátadásra a Gyógyszerészek XXXI. Országos Kongresszusán kerül sor.

SAVAZZON ÖN IS!

A szavazatok beérkezésének határideje: 2021. május 31.

www.evgyogyszeresze.hu



Főtámogató



Főszerző



Szavazatomat a ☐ szakma tagjaként ☐ magánemberként (páciensként) adom le.

Gyógyszerész neve:

Intézmény neve:

Intézmény címe:

A következő adatok kitöltése nem kötelező! Amennyiben mégis megadja elérhetőségét, részt vesz egy sorsoláson, melyen értékes ajándékhoz juthat.

Az Ön neve:

E-mail címe:

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság 2021. évi szabadon választható továbbképzései

Kedves Kollégák!

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 visszanezhetnek az előadások diáit. A tesztkérdéseket nem kell azonnal kitölteni, egy héten belül kell majd visszaküldeni. Az előadások zoom rendszeren keresztül rögzítésére is lesz lehetősége a Társaságnak, így ezek később visszanezhetők lesznek. Továbbképzéseinkről friss információt a honlapunkon találhatnak.

Időpont	Helyszíne	Továbbképzés címe	Előadó	Előadascím
2021. április 24.	Miskolc	A legfrissebb tudományos és gyakorlati ismeretek alkalmazása a gyógyszerészi gondozás	<i>Dr. Váradi Judit</i>	Fogyókúra és a vegán hatása mikrobiomra
Moderátor: Dr. Gombos Margit Anna			<i>Dr. Fenyvesi Ferenc</i>	Ételintolerancia és allergiai problémák
			<i>Kurdics Mihály (ny. alezredes)</i>	Drogok nélkül tisztán
			<i>Dr. Horváth László</i>	Katasztrófa gyógyszerészet. Mit tanultunk a COVID-19 járványból?
2021. május 8.	Kecskemét	Mit jelent a patikában: „ép testben ép lélek”?	<i>Prof. Halmos Gábor</i>	Két különböző nemre jellemző rákos megbetegedések és korszerű terápiájuk
Moderátor: Dr. Gombos Margit Anna			<i>Dr. Juhász Éva</i>	Gyermekkori-háztartásban előforduló mérgezések és ellátásuk gyakorlatban
			<i>Dr. Zonda Tamás</i>	Pánik vagy szívinfarktus?
			<i>Dr. Zonda Igor</i>	A körzeti orvos és a gyermekkori, ill. felnőtt allergia kialakulásának változatos formái
2021. május 29.	Békéscsaba	Gyógyszeres terápiás választási lehetőségek – mindennapi gyakorlat	<i>Dr. Varga Márta</i>	Aktualitások a gastroenterológia területén
Moderátor: Dr. Takács Gézné			<i>Dr. Hajdú Mária</i>	A Szabványos Vénygyűjtemények, különös tekintettel a FoNo VIII. gyógyszer technológiai vonatkozásaira
			<i>Prof. Bácskay Ildikó</i>	3D nyomtatás jelentősége a gyógyszerészetben
			<i>Prof. Csóka Ildikó</i>	Beteg együttműködés befolyásoló tényezők, az együttműködés elősegítésének lehetőségei. Kommunikáció
2021. június 12.	Budapest	A gyógyszerészeti tudományok legújabb eredményei	<i>Prof. Szökő Éva</i>	Gyógyszer-alkalmazáskor előforduló túlérzékenység, allergiás reakciók
Moderátor: Dr. Takács Gézné			<i>Dr. Tábi Tamás</i>	Börgomba a patikai gyakorlatban
			<i>Prof. Révész Piroska</i>	Intranazális hatóanyagleadó rendszerek
			<i>Dr. Takács Gézné</i>	Kórházi gyógyszerelés aktualitásai
			<i>Dr. Horváth László</i>	Klinikai gyógyszerészet oktatása a graduális és posztgraduális képzésben
			<i>Dr. Tompa Ildikó</i>	Közforgalmú gyógyszerészet aktuális problémái
			<i>Prof. Bácskay Ildikó</i>	Innovatív gyógyszer technológia
2021. június 19.	Debrecen	Modernkori betegségek előfordulása és ellátása a gyógyszerértári gyakorlatban	<i>Dr. Gesztelyi Rudolf</i>	Az asthma bronhiale, COPD korszerű farmakoterápiája
Moderátor: Dr. Gombos Margit Anna			<i>Dr. Juhász Béla</i>	Gyógyszeres interakciók az expedálás tükrében
			<i>Prof. Szilasi Mária</i>	Ambuláns tüdőgyógyászati rehabilitáció
			<i>Dr. Borcsiczki Dóra</i>	Gyermekebbetegségek felnőtt korban



Köteles István

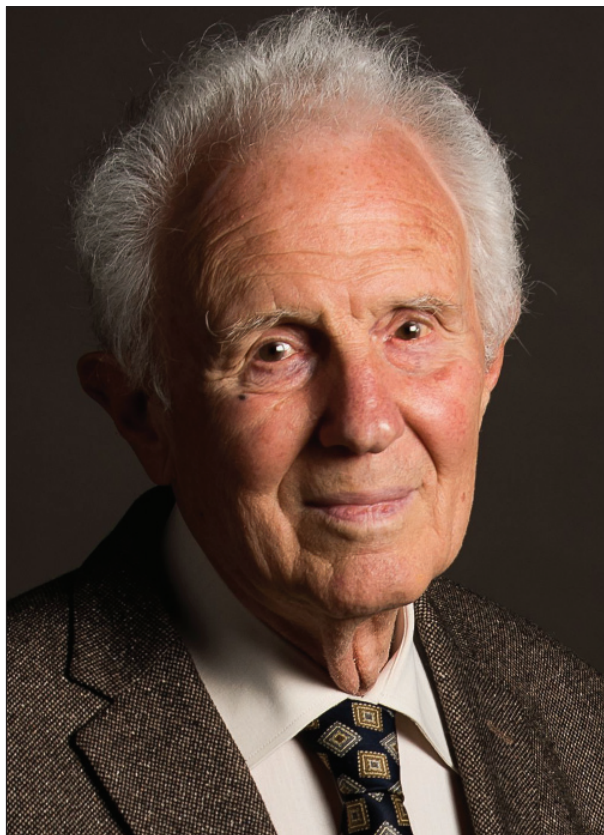
A gyógyszeranalitikánál nincs szebb dolog a világon

Beszélgetés Görög Sándor professzorral

A Gyógyszerészet időről időre közöl interjúkat a magyar gyógyszerésztudomány kiemelkedő személyiségeivel. Ezek általában valamely kerek jubileumhoz kötődnek és céljuk az ünnepelt köszöntése mellett, életpályájának és gondolatainak megismertetése a fiatalabb generációval. Jelen riportnak nincs ugyan ilyen aktualitása, viszont célja hasonló. A magyar gyógyszeranalitika nemzetközileg is elismerten egyik legnagyobb alakját, *Görög Sándor* akademikust kérdeztük tudományos karrierjéről, a gyógyszeranalitika fejlődéséről, az ipari kutatók tudományos előmenetelének lehetőségeiről, a Társasághoz fűződő viszonyáról és a fiatalokról alkotott véleményéről.

Tisztelt Professzor Úr, a *Gyógyszerészet* nevében köszönöm, hogy vállalta ezt a beszélgetést és felhatalmazott arra, hogy tegezhessem. A legelső kérdésem az lenne hogyan esett a választásod a kémiára? Szóba került-e a vegyészetén kívül más szakma, ami a kémiával foglalkozik, mint például a gyógyszerészet?

Ehhez 10-13 éves koromig kell visszamennünk. A kőszegi Bencés Gimnáziumba jártam, ahol mi voltunk az utolsó generáció, akik négy elemi osztály után kerültünk a 8-osztályos gimnáziumba. Ásványtan tanárunk, *Diósi Ákos* kivételes egyéniség volt. Akkoriban kémia egyáltalán nem volt alsó tagozatban, csak ásványtan. Mai szemmel is nyilvánvaló, hogy kémiai ismeretek nélkül aligha lehetett ezt megtanulni. A kémiai alapismeretek csupán néhány oldalban voltak összefoglalva, és azután következett maga az ásványtan. Ez az 1946/47-es tanévben volt, amikor a szigorú bencés rend is kicsit fellazult. *Diósi Ákos* azt mondta nekünk az első órán, hogy ő az ásványtan tanárunk, amiben benne van a kémia is. Az ásványtan maga egy unalmas dolog, de ha megígérjük, hogy megtanuljuk, akkor ő nekünk kémiát fog tanítani. Olyan színvonalon oktatott, hogy minden egyes órát elmondhatatlannul izgatottan vártam. Pedagógusként és kémikusként is kiváló volt. Ma már természetes dolog, hogy minden kémia tanterem falán ott lóg a *Mengyelejev*-féle periódusos rendszer, de abban az időben olyan nem létezett, hogy kiakasztják a falra. Neki volt egy, amit saját maga tussal megrajzolt, és tekerics formájában állandóan a hóna alatt hordta. Akkor még több üres hely volt rajta a felfedezetlen elemek számára. Mikor egy új elemet tanultunk, kiküldött valakit a folyosóra, hogy megnézze nem hallgatódznak-e, mert



nekünk, mint barátainak elmondja, de szigorúan titkos, amit hallunk. Majd lehalkított hangon beszélve letekerte a periódusos rendszert, és megmutatta, hogy az az elem, amiről tanulunk, hol van, ebből mi következik, és utána gyorsan visszatekerte. Tudtam, hogy csak 1-2 percig láthatom, és máshol nem lesz alkalmam megtekinteni. Emiatt én olyan izgatott lettem, amit el sem tudsz képzelni. Innen származik, hogy én kémikus akartam lenni.

Vegyészképzés több helyen volt az országban, miért pont Szegedre mentél tanulni?

Szombathelyiként az ELTE-re jelentkeztem vegyész szakra. A felvételi nagyon jól sikerült, mivel addigra elolvastam sok olyan kémiai könyvet is, amik nem voltak kötelezők, illetve az általános műveltségi kérdések is jól mentek. Nagyon jó hangulatban zajlott az egész, de a végén megkérdezték, hogy Szeged és Debrecen közül, melyik a szimpatikusabb. Én az akkori utazási viszonyok mellett Szombathelyről egyik helyre se akartam menni, de mondták, hogy nem azért kérdezik, csak kíváncsiak. Egy darabig ellenálltam, de annyira erősködtek, hogy végül Szegedet választottam, mivel az iskolában az irodalmi szakkör elnöke voltam, és a szegedi költőket, írókat nagyon szerettem. Két nap múlva megkaptam a miniszteriumból az értesítést, hogy menjek felvételizni Szegedre. Családi alapon minden protekciót megmozgatunk, hogy mégis vegyenek fel Pestre, de kiderült, hogy nem csak az volt megadva hányat vehetnek föl, hanem az is, hogy abból hánynak kell lenni munkás származásúnak, hánynak parasztinak, és hánynak értelmiséginek. Mivel apám orvos volt, én értelmiségi származásúnak számítottam, és mire a sor rám került, betelt az a kvóta. Így leküldtek Szegedre, ahol egy sokkal kellemetlenebb bizottsággal kerültem szembe. Közölték, hogy vegyésznek nem vesznek fel, csak fizika-kémia szakos tanárnak. Amire azt válaszoltam, hogy nekem semmilyen pedagógiai ambícióm nincs, nem akarok tanár lenni. Kiderült, hogy tanárnak felvételi nélkül, egyből fölvennének a Pestről leküldött jó eredmények alapján, de ha vegyész akarok lenni, akkor vizsgáznom kell. És ha ez nem sikerül, akkor tanárnak se vesznek fel. Vállaltam a zsarolás-jellegű feltételeket, mire az első és egyetlen kérdés az volt, hogy mit tudok a Friedel-Crafts reakcióról, ami abszurdum volt egy gimnáziumi végzettség után. Őszintén megvallottam, hogy még nem hallottam róla, de ha esetleg segítenének milyen típusú reakció, akkor talán kitalálhatnám. Segítségképpen megkérdezték, hogyan állítanék elő acetofenont. Bevallottam, hogy nem tudom mi az acetofenon, de ha megmondanák, akkor talán lenne elképzelésem. Mire mondták, hogy az fenil-metil-keton. Ezen fellelkesülve azt feleltem, hogy az aceton egyik metilcsoportját lecserélném fenilre. Többet nem kérdeztek, felvettek vegyésznek. Aztán, amikor már a szerves kémiát hallgattam Fodor Gábor professzornál két évvel később, jöttem csak rá, hogy mekkora hülyeséget mondtam. Így kezdődött a vegyész pályám.



30 éves házassági évforduló, egyik lányával és két unokájával

Mi következett a diploma megszerzése után?

A gyógyszerekkel az ég világon semmilyen kapcsolatom nem volt, tanulni se tanultam róluk jóformán semmit. A diplomamunkámat Beck Mihálynál készítettem, a későbbi kiváló akadémikusnál, aki nekem a legjobb barátom lett. Feletem négy évvel végzett, ő hívott oda a tanszékre diplomamunkára, sőt a doktórátusomat is nála készítettem el. Koordinációs kémiával foglalkoztam. Aztán jött az '56-os forradalom, amikor is ötödéves voltam, és beléptem a nemzetőrségbe. Még egy puskám is volt, de nem csináltam semmit. Viszont kaptam ezért egy fegyelmet '58-ban. Addig én labort vezettem és dolgoztam a PhD-diszsertáciomon, viszont amikor a forradalomban való részvételért elítéltek, megszüntették a tanársegédi státuszomat, technikai szakoktató lettem. Azóta se találkoztam ilyen egyetemi munkakörrel. Eltiltottak a laborvezetéstől is, és noha nem kellett eljőnnöm, de éreztem, hogy az ottani karrieremnek vége van. Elkezdtem állást keresni, és az egyik lehetőség a Richter volt. Akkor még Kőbányai Gyógyszerárugyárnak hívták. Bár fogalmam sem volt az analitikáról, meggyógyszerkémiaiáról, de a jó doktorátusom és a jó vélemények alapján felvettek a gyárba. Ez 1959. július elsején történt. Innen mentem nyugdíjba 55 év után.

Milyen munkakörbe kerültél? Elképzeléseidnek megfelelő területre?

Mivel megvolt a doktorátusom, azt hittem egyből kutató helyre kerülök, de az analitikára raktak, mivel ott volt üres hely. A vezetője idősebb Nyiredy Szabolcs volt, aki engem a legnagyobb meglepetésemre és fel-



30 éves házassági évforduló, családi kép

háborodásomra, rutinmunkára osztott be, és gyógyszerkönyvi vizsgálatokat kellett csinálnom. Mai fejjel azt mondom, hogy ez nagyon bölcs döntés volt. Egy évig volt ez a feladatom és ez idő alatt megismertem a gyógyszeranalitikát. Meg kell mondanom, hogy az analitikai osztályon szakmailag akkor rettenően alacsony volt a színvonal. Két év után átkerültem a kutatásra, ahol azután végig dolgoztam, előbb osztályvezetőként, majd főosztályvezetőként, végül kutatási analitikai igazgatóként. Itt borzasztóan megszerettem a gyógyszeranalitikát. Igazi tragédiaként éltem meg, amikor Szegedről el kellett jönnöm, mert rövid idő alatt 13 publikációm született koordinációs kémiából, és Beck Mihállyal neves külföldi folyóiratokban sikerült publikálni, ami akkoriban nem volt egyszerű feladat. A Richterben viszont olyan alacsony volt a műszerezettség színvonala, hogy azt mai fejjel el se lehet képzelni. Országos viszonylatban is fogalomnak számított a műszeres analitika. Egészen komoly emberek számára elfogadhatatlan volt, hogy egy gyógyszeranalízis műszeres méréseken múljon. Az öregebb, maradibb, de szakmailag jól álló kémikusok között volt egy olyan felfogás, hogy „a műszer mindig mutat valamit”. Csak a titrálás és a gravimetria számított

megbízható eljárásnak, ami ma már a korosztályodnak nem számít komoly módszernek. Titrálással még ugyan teli van a gyógyszerkönyv, de a gravimetria teljesen kikopott a gyakorlatból. El kell ismerni, hogy hihetetlen pontosságot lehet elérni vele, de erre nincs is már szükség.

Milyen műszeres lehetőségek álltak az analitikus rendelkezésére akkoriban?

A Richternek akkor még elképesztően gyenge volt a műszerezettsége, mert ha volt is forintja a gyárnak, nem ment sokra vele, mivel a műszereket csak dollárért lehetett megvenni, és devizája meg nem volt. Amikor én a Richterbe kerültem, egy darab egysugarmentes spektrofotométerünk volt. A számotokra most már természetes technikákat még fel se nagyon fedezték, az 1950-es években lett az NMR és MS, mint módszer bevezetve, és ezek a Richterbe a '70-es, még inkább a '80-as években jutottak el. A feladatokat meg kellett oldani műszerezettség nélkül is. Én a koordinációs kémiában megtanultam kémikusan gondolkodni, aminek nagy hasznát vettem. Kitaláltam mindenféle trükkös dolgot, hogyan lehetne adott feladatot titrimetriával és gravimetriával megoldani,



Feleségével az isztambuli Héttoronyban

amiket ma már természetesen NMR-rel meg MS-sel végzünk rutinszerűen. Nagy hátránynak tartom, hogy 35 éves voltam, amikor az országhatárt nyugati irányban először átléphettem. Egy angliai konferenciára mentem, ahol előadást is tartottam. Nagyon nagy feltűnést keltettem, mivel minden műszerezettség nélkül, pusztán kémiai gondolkodással sikerült megoldanom egy csomó feladatot. Sok mindent összesűrítettem ebbe az előadásba, mivel előtte külföldi előadásra nem volt lehetőségem. Akkor az angol gyógyszerészeti társaság vezetője, aki később jó barátom lett, odavitt a fogadáson több idős professzorhoz, akiket én mind névről ismertem és világklasszisok voltak. Azt mondta nekik:

„Hadd mutassam be Görög doktort, aki bevezette a kémiát az analitikai kémiába.”

Persze túlzás, de jópofa mondás volt, és ezzel alapozódott meg a hírnevem. Ezt követően rengeteg meghívást kaptam, a helyzet is elkezdett javulni. Lett egy 60 MHz-es NMR-ünk, ami éveken keresztül csodának számított. Így jutottam el a korszerű gyógyszer-kémiához. A kémián belül a legszebb terület az analitika, és azon belül is a gyógyszeranalitika, amit egészen komolyan gondolok.

Összehasonlítva az akkori állapotokat, hogyan változott a Richter helyzete és megítélése?

Most a Richter műszerezettsége jobb, mint a legtöbb egyetemé, mert kiváló vezetői voltak és vannak, és nagyon jók az anyagi lehetőségei is. Ha az ember értelmesen elmagyarázza a főmérnöknek és a vezérigazgatónak, hogy miért kell egyik vagy másik műszer, akkor azt szerencsére megkaptuk. Amióta nyugdíjban vagyok még kedvezőbb a kép. A Richter most már világviszonylatban is kiemelkedő helyzetben van, 800 MHz-es NMR-ek vannak, és legjobb tanítványom, *ifj. Szántay Csaba*, akinek az édesapja hazánk egyik vezető szerves kémikusa volt és sokáig akadémikus társak voltunk, most a műszeres labor vezetője. Olyan világszínvonalon végzik a munkát, hogy Csabának meg is jelent erről (NMR MS spektroszkópia) egy remek könyve az Elsevier kiadónál¹. A kiadóval való kapcsolat felvételében én is segítettem, mivel ott két folyóirat (*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* és *Trends in Analytical Chemistry*) szerkesztője voltam, és számos könyvem is ott jelent meg.

A gyógyszeriparban dolgozni és kutatni teljesen más, mint az egyetem berkein belül. Látjuk, hogy rengeteg könyved és tudományos közleményed megjelent, de hogyan lehetett ezt összeegyeztetni a napi munkával, az ipar érdekeivel, profitorientáltságával?

Ez egy nagyon jó kérdés. Az iparban dolgozni egészen más, mint egy egyetemen vagy kutatóintézetben. Ezekben a helyeken az ember az oktatáson kívül minden munkáját publikálni akarja. Hogy sikerül-e, az más kérdés, de a szándék megvan. Az iparban eleve tudja az ember, hogy amit csinál, annak túlnyomó részét nem publikálhatja, mert sértené a vállalati érdekeket. Ráadásul, rengeteg rutinjellegű dolog megy. Amikor én a tudományos munkám stílusát kialakítottam a '60-as '70-es években, akkor az volt az elvem – amit munkatársaimmal és saját magammal szemben is érvényesítettem – hogy

amit csinálunk, annak a 10%-a lehet a saját tudományos előrehaladás eszköze, 90%-ot nem lehet publikálni.

A helyzet azóta sajnos romlott. Abban az időben,

¹ Csaba Szántay. *Anthropic Awareness: The human aspects of scientific thinking in NMR spectroscopy and mass spectrometry*. Elsevier; 2015.



amikor én alkotóerőm teljében voltam, a Richterben olyan volt a gondolkodásmód, hogy nem gördítettek akadályt a publikáció elé, természetesnek tartották, hogy az első a gyárnak való munka, de ha ezen felül marad idő, akkor semmi akadálya. Ha viszont ezt a mai középvezetőknek elmondom, akkor nekem szegeznek a kérdést, hogyan képzelem ezt? Ma azt várják el az ipari kutatóktól, hogy 9-10 órát dolgozzanak, de hogy ennek a 10%-át publikációra használják, arról szó se lehet. Ami akkoriban cikk, könyv keletkezett, abból én egy sort sem írtam a gyárban, csak itthon. Miután ledolgoztam a munkaidőmet, otthon a gyerekeimmel foglalkoztam, és amikor már ágyban voltak, ültem le – nem a számítógép elé (ami akkor még nem létezett), hanem – az írógépemhez. Az összes könyvemet és cikkemet itthon írtam meg, olyan éjjel 1-ig, ez volt a publikációs teljesítményem (11 könyv, 17 könyvfejezet, kb. 170 dolgozat, előadások 26 országban) titka. A te generációd számára az iparban szinte természetes, hogy az ember este feltölti a HPLC-t, beprogramozza a méréseket, egy éjjel végigmegy az egész, reggel leül a gép elé és kiértékeli az eredményeket. Számomra a gyógyszeranalitika az volt, hogyan lehet egy problémát megoldani, úgy, hogy nem volt műszer és ki kellett találni valamilyen megoldást. Egyik alkalommal azt kérték a gyógyszertechnológusok, hogy mondjam meg az egyik készítmény mennyire bomlott. Amit a '60-as években gravimetriásan meghatároztunk, azt a törzskönyv megújításakor a '80-as években tömegspektrometriásan igazoltuk.

A frissen bekerülő fiatalok milyen lehetőségekkel és ki-látásokkal indulnak ma? Nehezebb, más?

Nehezebbnek semmiképpen sem nehezebb, mert óriási a lehetőség, amit a nagyfokú műszerezettség, elsősorban NMR, MS és kapcsolásuk a HPLC-vel ad, amihez hozzájárul a Szántay Csaba-típusú kutatók új gondolkodásmódja is. Amikor nyugdíjba mentem, összehívtam az osztályvezetőimet, és elmondtam, azon túl, hogy fájdalmas nekem nyugdíjba menni, előre fájna, ha megszűnnének publikálni. Néhai Pungor Ernő akadémikus, aki egyik megteremtője volt a korszerű műszeres analitikának, egy nap eljött a Richterbe, és aztán a sajtóban is megjelent, hogy az országban a legjobb analitikát a Richterben csinálják. Azóta ipari embereknél kémikus gyógyszerész elég nehezen kap engedélyt a publikálásra. Vannak cégek, amelyek egyáltalán nem engedélyezik. Egyszer egy japán kollégától kérdeztem, hogy miért nem közlik az eredményeiket. Meg volt hökkenve, hogy ő ipari em-



Két nemrég elhunyt akadémikus társsal, Beck Mihállyal és Kálmán Alajossal

ber, ilyen szóba se jöhet. Volt egy kolléganőm, aki az ország egyik legjobb HPLC szakértője a mai napig is. Egy témáját félig megcsináltuk, mikor nyugdíjba mentem. Az érdemi részével végeztünk, már csak témérdek mérésre volt szükség. Mikor később összetalálkoztam vele, megtudtam, hogy noha megy egy konferenciára, erről mégsem számol be, mert ahhoz le kellene írni. Áthívtam az eredményekkel, és megírtuk életem utolsó richteres kísérletes cikkét. Ez a kolléganő azóta is nagyon magas szinten dolgozik, de alig publikál. Amikor megkérdeztem, hogy miért nem, azt a választ kaptam, hogy a rengeteg munkaideje, családja és gyerekei mellett erre már nem ér rá. Az egyetemen pedig én úgy látom, az a probléma, hogy olyan mértékben lecsökkent a tanszemélyzet száma, hogy az oktatás veszi el az idő zömét, a kutatásra pedig alig marad valami.

A korszerűnek mondott analitikában megszületett validálás fogalmát gyűlölöm. Egy viccet is csináltam belőle, amit minden évben elmondtam speciálkollégiumaimon a hallgatóknak. Magyarország történetében 3 nagy tragédia volt: 1242-ben a tatárdúlás, 1526 után a törökdúlás és a '80-as évektől a „validálás”. Szilárd meggyőződésem, hogy amit nemzetközi viszonylatban kötelezővé tesznek, annak a 70-80%-a teljesen felesleges. Amikor én aktív analitikus voltam, ez a fogalom még nem létezett. Ha én kidolgoztam egy módszert, akkor jó analitikus létemre tudtam pontosan mik a gyenge pontjai, mi az, amit egy csomó méréssel meg kellett vizsgálni, erősíteni. Miután ezt elvégeztem, onnantól kezdve nem kellett nekem százával elvégezni, leírni felesleges méréseket. Manapság egy validált analitikai módszernek részét képezi például a nyomoldó-

szer meghatározása gázkromatográfiásan, ami rutin-módszernek számít. Meg kell adni 2-3-4 oldószert, amik közül a legtöbb csak elméletben fordulhat elő benne, gyakorlatilag nincs is, legalábbis mérhető mennyiségben. De mindegyiknél kell csinálni egy kalibrációs egyenest, aminek minimum 7 pontból kell állni, és minden pontját nem tudom hány paralelben kell megcsinálni, mert ha kijön egy inspektor a gyárba – márpedig akárhova exportálunk, onnan jön valaki – akkor joga van megkérni, hogy bármelyik év bármelyik gyártási tételének mutassuk meg az adatait. Ha például egy HPLC-s mérés nem sikerült, manapság úgy gyártják a modern készülékeket, hogy ezt nem lehet eltitkolni, és minden mérésnek, adatnak rendelkezésre kell állni nyomtatott és elektronikus formában is. Ehhez rengeteg, teljesen felesleges mérést kell elvégezni. Én, ami szabad időm volt, azon spekuláltam, hogy az egyes problémákat hogyan lehetne megoldani műszerezettség nélkül. A mostani kollégák pedig a számítógépekről leszedett halomnyi adatot rakják sorba, meg rendszerezik. Ez szerintem nem intellektuális munka. Ez sajnos világviszonylatban is így van.

Az ember rájön öregkorára,
hogy ha történik valami, ne akkor
döntse el, hogy az jó dolog-e vagy sem,
hanem évtizedekkel később.

Számos esemény volt az életemben, ami, amikor megtörtént, tragédiának éltem meg. Az első, amikor nem vettem fel az ELTE-re és lekerültem Szegedre. Ott viszont a legjobb intézetbe kerültem, szakmailag és emberileg is. Egy év után kaptam levelet, hogy ha az első évet sikeresen teljesítem, akkor felmehetek Pestre, de én Szegedet addigra már annyira megszerettem, hogy eszem ágában se volt elmenni. Aztán mikor el kellett jönnöm Szegedről politikai okok miatt, és abba kellett hagynom a koordinációs kémiát, ismét azt hittem ez egy tragédia, de így lettem gyógyszer-analitikus. Ez az egyik tanulsága az életemnek.

Megfigyeltem, hogy milyen lelkesedéssel, és jóérzéssel beszélsz a diákkorod tanáiról, oktatóiról. Egyetemükön te is címzetes egyetemi tanár voltál. Most hogyan látod, milyen a padok mögül kikerülő diákanyag?

Én speciálkollégiumot tartottam a Semmelweis-en és az ELTE-n, ami azt jelentette, hogy 10-20 hallgatóm volt. Első órán bemutatott az intézet professzora, és

utána elkezdtem előadni. Kis szeminárium helyiség volt, és a táblához ritkán mentem. Amit kivetítettem volna azt nyomtatott formában kiosztottam. Azon kívül persze kellett jegyzetelni. Az első, második óra végére én arckifejezésükből rájöttem, hogy a jelenlévőkből ki az, akit tényleg érdekel, amiről beszélek, és élvezi az új dolgokat, amiket mondok. Minden példát a gyakorlati életből vettem. Akinek az arcáról le tudtam olvasni, hogy felfogta az anyagot az évfolyamonként 1-2-3 hallgató volt, nem több. Külföldi egyetemen is sokat oktattam, Spanyolországban, a Vigoi Egyetemen négyszer is megtartottam ezt a kurzust. Az ottani professzor barátom, *Antonio Rodriguez Vazquez* elmondta, hogy náluk is ugyanez a helyzet. Egyetemistának lenni a világ legjobb dolga. Viszont a hallgatók túlnyomó része nem azért megy kémikusnak, mert érdekli a kémia, hanem mert oda tudott bejutni. Persze egy-pár kiválsóság mindig akadt Budapesten is. Őket gyakran oda is csábítottam a Richterbe.

Hogy milyenek is voltak a hallgatók? Ahogy visszaemlékszem a saját egyetemi éveimre, abszolút természetes dolog volt, ha bejött egy tanár, akkor felálltunk. A gyógyszerész karon ez még valamennyire megvan, de az ELTE-n már nemigen. A mi időnkben Fodor Gábor volt a professzor szerves kémiából. Kiemelkedően nagy szerves kémikus volt. Disszidált Amerikába, és mikor meglátogattam, tapasztaltam, hogy mekkora megbecsülésnek örvendett ott is. Szerves kémián minden órán ugyanoda kellett ülni. A tanársegéd csinált egy ülésrendet és odaadta neki. Volt egy közepes képességű, de nagyon szorgalmas és jóra való gyerek az évfolyamtársaim között, aki az egyik óra vége előtt ránézett az órájára, mikor Fodor professzor pont felnézett. Folytatta, és mit ad isten, szegény diák megint ránézett az órájára, és Fodor Gábor pont akkor pillantott rá ismét. Ekkor abbahagyta az előadást, és azt mondta a 26-os helyen ülő hallgatónak, hogy nagyon unhatja, amit mond, kíváncsi a vizsgán hogyan fog szerepelni. Mindenki tanácsolta neki, hogy tanulja meg az anyagot előlről, hátulról, oda meg vissza. Fodor persze kirúgta, tudott mit kérdezni, ráadásul a pótvizsgán se járt nagyobb sikerrel. Azóta se tudom mi lett vele.

Többször elhangzott a részemről a speciálkollégiumokon, hogy nem kívánom vissza egy percre se a mai diákoknak, amilyen az egyetemi élet nekem volt, de azért, ami most van, az a másik véglet. Az én időmben 63-an kezdtünk vegyésznek, ebből 36-an végeztünk. Akkoriban létezett a szakértségi intézménye, amivel azt akarták, hogy a munkás származásúak



Előadás a Richterben

száma növekedjen az egyetemen. A munkahelyek lehetőséget adtak a fiatal munkásoknak, hogy egyetemre mehessenek. A jelentkezőknek 4-6 elemiük volt, és egy egyéves képzésen kellett részt venniük, ami szakérettségivel zárult. Meg kellett mondaniuk milyen szakra akarnak menni, és kaptak egy alapoktatást hozzá. Emiatt is csökkent le a számunk 63-ról, mert rengeteg szakérettségis volt, akik nem bírták az egyetemi színvonalat. A professzoroknak és oktatóknak külön jelentést kellett írniuk, ha megbuktattak egy szakérettségist, ezért egyszerűbb volt átengedni őket, amivel megkímélték magukat egy csomó kellemetlenségtől. Ennek ellenére sokan kibuktak, főleg akkor, ha a professzor nagy kommunista volt, és megengedhette magának ezt. Fodornak az volt a stílusa, hogy 5-6 embert vizsgáztatott, de nem mondta meg ki milyen érdemjegyet kapott. Vissza kellett menni, felálltunk egy félkörbe és elmondta a véleményét, általában és emberenként. Mikor egy szakérettségis társamhoz jutott, részletezte, hogy igen megható milyen nagy energiával tanult, és látszott, életcéljának tekintette, hogy átmenjen. A hiányosságok mellett nagyon nagy elismerést érdemelt a szorgalma. Erre a diáktársam bizakodva kérdezte, hogy átment-e. Fodor gyorsan tisztázta, hogy azt nem, de ezzel együtt nagyon sok dicséretet érdemelt.

Korábban egy interjúban említetted, hogy gyógyszerész-társadalom van, vegyész nincs. Az egy dolog, hogy a Richterbe kerültél vegyészként, de hogyan kerültél kapcsolatba a gyógyszerészekkel? Számos tiszt-

séget és feladatot vállaltál az évtizedek alatt a Társaságban, hogyan tekintsz ezekre vissza?

Nem tudom miért, de *Végh Antal* professzor engem nagyon szeretett, és az ő révén közel kerültem a Tanszékhez. Akkor írtam az első könyvemet és úgy éreztem az egész anyagot nem tudom átfogni. Ezért megkértem *Szász Györgyöt*, aki akkor az intézetben docens volt, hogy írjon meg néhány fejezetet. Így vele is jóban lettem. Sokat oktattam az akkori fiatal tanársegédekkel együtt; *Novák Krisztinával* is így ismerkedtem meg. Emberileg és szakmailag is nagyon jó véleményvel vagyok róla, ami kölcsönös a részéről. Nagyon szép dolgokat írt rólam a *Gyógyszerészetben* a 70. és 75. születésnapomon is. Sok gyógyszerésszel baráti kapcsolatba kerültem. Az egyetemen kívül *Nikolics Károllyal*, az MGYT későbbi elnökével kerültem kifejezetten baráti viszonyba. Kiváló ember volt, soproni gyógyszerész. *Küttel Dezsővel* is jó viszonyba lettem, aki Kőszegen volt gyógyszerész. Aztán később a tanítványaimmal, de ott tartok, hogy már ők is nyugdíjasok. Vannak nagyon jó vegyész barátaim is, de teljesen más a légkör.



Vegyész vagyok, de legalább annyira gyógyszerésznek is érzem magam.

Rengeteg kitüntetést is kaptam; két olyan díjam van, amiket jó barátaimról, *Nikolics Károlyról*, *Nyiredy Szabolcsról* neveztek el. Az utóbbi nagy dicsőség volt számomra, mert 3 évente adják oda a CPH-n. Én let-

tem az első, aki a Nyiredy család után megkapta, és vegyész létemre tüntettek ki vele, holott a Gyógyszerésztudományi Társaság alapította. Egészen más világ a gyógyszerész világ és talán egy árnyalattal jobban érzem magam itt, mint vegyész körökben. Természetesen jól érzem magam ott is, és hiányzik, mivel hónapok óta csak online érintkezünk egymással.

Korábbi interjúalanyaimmal való beszélgetés során elhangzott, és idősebb kollégáktól is hallottam, hogy a fiatalabb korosztályt már nem érdeklik annyira a tudományos társaságok. Te ezt hogyan látod? Neked mit jelent valamelyikhez tartozni, és mi lehet az oka, ha ez tényleg igaz a fiatalokra?

Voltam az MGYT-ben az Analitikai Szakosztály elnöke, valamint a Társaság alelnöke is, a Magyar Kémikusok Egyesületében is az Analitikai Szakosztály elnöke voltam. Az Akadémián 6-6 évig a Kémiai Tudományok Osztályának helyettes osztályelnöke, majd elnöke lettem. Az a típus vagyok, aki ezekért a pozíciókért sose hajtott, de örültem nekik, mert megtiszteltetésnek tartottam a felkéréseket és kinevezéseket. Jó érzés volt, mikor a MKE-ben nagyon fiatalon, alig több mint 30 éves koromban lettem a Szerves és Gyógyszeranalitikai Szakcsoport elnöke. Kitaláltam, hogy legyen két évenként egy előadózás „Ifjú gyógyszeranalitikus” névvel. A korhatárt 30 évben jelöltem meg, és noha nem világraszóló dolgokat adtak elő, de számos későbbi kiváló gyógyszeranalitikus itt tartotta meg élete első előadását. 1964-ben kezdtük el, és a mai napig két évente megtartásra kerül, amire minden alkalommal meghívnak, mivel én indítottam el a sorozatot. Mindig is érdekelték a fiatalok. Érdekes azt látnom, hogy mikor ott állnak a HPLC meg MS mellett, abszolút természetesnek tartják ezeket a módszereket és technikákat. Azt nehezen élem meg, hogy az ipari fiataloknak milyen irányban kell, vagy éppen nem kell gondolkozniuk. Talán az egyetemen más a helyzet.

A rengeteg tudományos publikáció mellett megjelent a *Repkényszaggatás*² című könyved is. Azok kedvéért, akik nem ismerik, főleg fiatalabb kollégákra gondolok, ez a könyv a zsidó származású családod tragikus történetét írja le a holokauszt áldozatául esett szüleidnek, nővérednek és nagyszüleidnek emléket állítva. Miért érezted fontosnak, hogy ez nyomtatott formában is

megjelenjen a szélesebb olvasóközönség számára is, hiszen először a családnak tervezted megírni?

Való igaz, hogy ezt a könyvet a lányaimnak, unokáimnak írtam. A kéziratot odaadtam minden családtagnak és pár jóbarátomnak is. Köztük volt *Hargittai István*, aki egészen rendkívüli kémikus, de rengeteg könyvet írt félig szakmai, félig tudománytörténeti, családi témában is. Jóban vagyok *Radnóti Sándorral* is, aki az egyik vezető magyar esztéta és kritikus. Egy mástól függetlenül azt mondták, hogy olyan dolgokat tartalmaz a kézirat, amit, ha nem is ugyanúgy, mint a családom számára, de muszáj egy szélesebb körben is rendelkezésre bocsátani. Addig rövidítettem, míg azt nem mondták, állj, és megszületett ez a könyvem. Beck Mihály mondta nekem, hogy az a tragédia, amit a családom és én magam megéltem, a fiatalabb generáció számára csak végeláthatatlan statisztikai adat, amit ugyan megtanulnak az iskolában, de hogy ez mit jelent a valóságban, egy konkrét család példáján sokkal jobban lehet bemutatni. Úgy éreztem, hogy sokak számára ezt a kort jobban megérthetővé és megélhetővé tudom tenni. Soha életemben nem gondoltam arra, hogy szakmai dolgokon kívül én másról is írjak.

Hármasban elmentünk pár hónappal ezelőtt feleségemmel és nagyobbik lányommal gyerekkorom kedvenc falujába, Velembe. Kőszegre is belátogattunk. Itt nosztalgiából meglátogattuk a Missziós házat, ahol 1944-45-ben megmentették az életemet, és ahol utána 4 évig papnövendék voltam. (Már kb. 20 éves korom óta ateista vagyok.) Az én időmben a kétemeletes épületben kb. 100-an éltünk. Most összesen 6-an laknak ott, abból 2 indiai, mert most nem küldünk oda misszionáriusokat, hanem ők ide a kevés katolikus közül párat. Ezzel a két hinduval jól beszélgettünk egy óra hosszat.

A könyvemet melegen fogadták a gyerekeim és unokáim, elmondták a kötelező, de szinte gratulációkat, viszont főleg az unokáim generációjánál látom, hogy ma már nem téma az én fiatalkorom. Teljesen más világ van most.

Ez alatt a 88 év alatt rengeteg mindent megéltél: világháború, kommunizmus, '56, rendszerváltozás. Most hogy látod, merre tart a mai világ?

Rendkívül pesszimista vagyok a jövőt illetően. Nem a saját jövőmmel kapcsolatban, hanem az unokáim és dédunokáim miatt. Mi van a pesszimizmusomban? Benne van, hogy politikailag nem tudok lelkesedni senkiért. A világpolitika is inkább elszomorít. Nem abba az irányba megy, aminek örülni tudnék.

² Görög Sándor: *Repkényszaggatás: önéletrajz, családtörténet, korrajz a 20. századból* (2011), Akadémiai Kiadó



Ha számítógépes problémám van, az unokáim 5 perc alatt megoldják. Rutinszerűen használom a számítógépet, de ha megakadok, segítség nélkül alig tudok haladni. Unokáim generációjánál azt látom, hogy teljes mértékben kitölti az életüket a számítógép. Én például a *Háború és béke*-t elolvastam fiatalon és most öreg fejjel is. Most, hogy sok szabadidőm van, rengeteget olvasok, most éppen *John Updike* könyveit. Abszolút modern könyvek. A mai ifjúságnak is érdekes kellene, hogy legyen, viszont alig olvasnak valamit. Én még a legelfoglaltabb életszakaszomban is mindig szenteltem időt pár oldalnyi szépirodalomnak. Ugyanez igaz a költészetre is; imádom *Vörösmartyt*, *Petőfit*, *Arany Jánost*, *Adyt*, *József Attilát*, de most egy modern verset nem tudok végigolvasni. Nagy zenekedvelő vagyok, rengeteg klasszikus zenét hallgatok. Nem szeretem, nem ismerem és nem is értem a beat zenét. De ha megnézem, milyen irányba fejlődik a zseniális *Bartók* után a komolyzene is, az szinte emészthetetlen a számomra.

Rengeteg dologról úgy érzem, visszafejlődik.

Csak egy fejlődik töretlenül, a tudomány.

Fantasztikus, hogy a kémia is mit ért el. Persze az is jó kérdés, hogy mit ér ezzel az emberiség? Óriási dolog, hogy a Marsról mintát vesznek, de hosszú perspektívában borzasztó nehezen tudom elképzelni, hogy milyen lesz az emberiség 100 év múlva. Ami a munkát illeti, én rendkívül élveztem a munkámat, de a fiatalokon azt látom, hogy zömmel rutinszerűen csinálják, és alig vannak, akik élvezik. Pedig a gyógyszeranalitikánál nincs szebb dolog a világon.

Egy cikket manapság úgy értékelnek, hogy megnézik hány hivatkozást kapott. A *Gyógyszerészi kémia* tankönyvvvel kapcsolatban, aminek lektora voltam, és amiből te is tanultál, volt egy nagyon érdekes eset. Nemvizes közegű titrálásnál le volt írva a mechanizmus, hogy miért lehet bizonyos vegyületek hidroklorid sóit ecetsavanhidrides közegben perklórsavval megtitrálni. Erre megírtam, hogy amit leírtak teljes képtelenség. Novák Krisztinától kaptam egy levelet, hogy mindenhol így szerepel, de akkor se tudtam elfogadni. Mondtam, nézzük meg ecetsavanhidrides közegben a lidokain HCl, HBr és HI sóinak a titrálási görbéit, illetve kövessük NMR-rel, hogy mi történik

közben. A potenciometriás titrálásokat *Völgyi Gergely* csinálta meg, az NMR részt pedig *Béni Szabolcs*. Kiderült, hogy teljes mértékben igazam volt, és a mechanizmus egészen más, mint az általánosan elfogadott. Ezt a fejezetet író Szász Györggyel beszéltem meg, és el is fogadta. Olyan gyönyörűen végezte el a kísérleteket Gergő és Szabolcs, hogy felvettem, csináljunk belőle egy cikket.³ Utánamentem a dolognak, és kiderült, hogy a '40-es években értettek félre valamit, leírták és azt mindenki elfogadta. Mikor külföldön jártam, egy olasz professzor megköszönte ezt a cikket, mivel addig ők is úgy tanították, de cikkünk alapján ők is javították. Erre a cikkre 0 hivatkozás van! Közben, ha leírnám, hogy a morfin vérszérumból való ismert meghatározását valamicskét módosítottam, optimalizáltam, akkor erre 100 hivatkozás lenne, pedig teljesen érdektelen. Cikkünk tele van gondolattal és ötlettel, de a titrálás már nem korszerű és így egyetlen hivatkozás sincs rá. A tudomány is fejlődik, de számomra nem feltétlenül szimpatikus irányba. Viszont hihetetlen, hogy a COVID-dal kapcsolatban micsoda sebességgel sikerült vagy fél tucat gyógyszert létrehozni. Bámulatos, hogy a tudomány idefejlődött, de szörnyű, hogy a politika mennyire átítatja, amittől ennyire ellenszenves lesz ez is. Borzasztó hallani hány százan halnak meg naponta.

Ebben a pesszimista nézetben milyen tanácsot adnál a fiataloknak?

Egyrésztől nincs mit tanácsolnom, másrésztől pedig úgysem fogadnák meg. Nem veszik ám komolyan az agg-korú embert. Memóriám már nem a régi, előfordul, hogy nem jutnak eszembe nevek, de gondolkozni tudok még. Holnapután talán már azt se.

Tisztelt Professzor Úr, kedves Sándor! A lap olvasói, de a talán az egész gyógyszerész-társadalom nevében köszönöm, hogy kendőzetlenül, egyenesen elmondtad a véleményedet, ahogy ezt megszoktuk Tőled. Kívánjuk, hogy aktivitásod még sokáig maradjon meg és megkérdezhezzünk és meghallgathassunk, amikor szeretnénk. Jó egészséget kívánok!

³ Völgyi G, Béni Sz, Takács-Novák K, Görög S. Theoretical problems associated with the use of acetic anhydride as a co-solvent for the non-aqueous titration of hydrohalides of organic bases and quaternary ammonium salts. *J Pharm Biomed Anal.* 2010;51:18-23.

A Társaság és a szakmai-tudományos élet hírei

FOLYTATÓDTAK A COVID-19 MGYT-WEBINÁRIUMOK

2021 márciusában két COVID-19 témájú online tudományos ülésre is sor került a Társaság szervezésében. Március 5-én, *Kerpel-Fronius Sándor*, a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet egyetemi tanára tartott előadást a *COVID-19 vakcinák klinikai farmakológiai fejlesztése és jellegzetességeik* címmel. A webinárium keretében részletesen ismertette a vakcinafejlesztés folyamatát, a vakcinák fontosabb technológiai és orvostudományi aspektusait és a velük végzett klinikai vizsgálatok eredményeit.

Március 26-án *Pauliny Zsuzsanna* a Nemzeti Nép-

egészségügyi Központ vezető hivatali főtanácsosa mutatta be *Oltóanyagok minőségellenőrzése* című tudományos előadását, ismertette az immunbiológiai készítmények – köztük a COVID-19 vakcinák – NNK általi laboratóriumi vizsgálatainak jogi hátterét és tudományos aspektusait.

Mindkét előadás nagyszámú résztvevőt vonzott, akik aktívan éltek a kérdések megfogalmazásának lehetőségével, amelyekre az előadók részletes válaszokkal szolgáltak. A webináriumok videóanyaga ingyenesen megtekinthető a Társaság honlapján.

forrás: mgyt.hu

PÁSZTOR BALÁZS LÁSZLÓ KAPTA A ZALAI KÁROLY EMLÉKÉRMET

Rendhagyó módon, a Társaság március 16-án tartott online webináriumán került sor a 2020. évi *Zalai Károly Emlékérem* átadására. A díjat a Magyar Gyógyszerésztudományért Alapítvány alapította a Gyógyszerésztudományi Társaság Budapesti Szervezetének kezdeményezésére. Az elismerést a Semmelweis Egyetem azon végzős gyógyszerészhallgatója kaphatja meg, aki legalább 4,0-s tanulmányi átlagot tud felmutatni és emellett a gyógyszerész- vagy az orvostudományok területén önálló kutató munkát végzett, melyet igazolható módon tudományos folyóiratban publikált. A szakmai zsűri a 2020. évi emlékérmeket *Pásztor Balázs Lászlónak* ítélte, aki példamutató tanulmányi eredményei mellett, 2017-től végzett tudományos diákköri munkát a Szerves Vegytani Intézet-



ben. Harmadik helyezést ért el a Semmelweis Egyetem TDK konferenciáján és két rektori pályamunka szerzője volt, melyek közül az egyik első díjat, a másik rektori dicséretet kapott. Kutatómunkája eredményei 2, nemzetközileg elismert szakmai lapban megjelent közleményben kerültek publikálásra. Az emlékérmeket Társaságunk elnöke *prof. Szökő Éva*, és az MGYT Budapesti Szervezetének elnöke *Biczó Ágota* adta át.

INNOVÁCIÓS NAGYDÍJ A RICHTER BIOSZIMILÁRISÁNAK

A Magyar Innovációs Nagydíj bírálóbizottsága a Richter Gedeon Nyrt.-nek ítélte a 2020. évi *Magyar Innovációs Nagydíjat* a csontritkulás kezelésére szolgáló bioszimiláris készítmény, a Terrosa® létrehozásáért.

A világ gyógyszerpiacainak egyik leggyorsabban növekvő szegmense a biotechnológiai úton előállítható, úgynevezett biohasonló gyógyszerek piaca. A Richter vezetősége 2006-ban hozott stratégiai döntést arról, hogy belép erre az új, magas szellemi hozzáadott értéket képviselő területre.

Az idén innovációs nagydíjjal elismert, Terrosa®

márkanéven forgalmazott bioszimiláris teriparatid fejlesztése során több új, innovatív megoldást kellett bevezetni a siker eléréséhez. A Terrosa® 2019-es piacra lépése bizonyítja a Richter 2006-os stratégiai döntésének sikerét, hiszen annak első eredményeként egy olyan terméket sikerült bevezetni, amellyel a hazai gazdaság és a hazai gyógyszeripar szempontjából is kiemelkedő árbevételt ért el a Társaság, megvalósítva ezzel az ideális „*invented and made in Hungary*” gazdaságfejlesztési koncepciót.

forrás: gedeonrichter.com

Egyetemi hírek

HÍREK BUDAPESTRŐL

Állami és egyetemi kitüntetések március 15. alkalmából

Az 1848/49-es forradalom és szabadságharc 173. évfordulója alkalmából a Semmelweis Egyetem számos munkatársa részesült állami, vagy egyetemi szintű kitüntetésben. Áder János köztársasági elnök a március 15-i nemzeti ünnep alkalmából Széchenyi-díjjal tüntette ki Merkely Bélát, a Semmelweis Egyetem rektorát, a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika igazgatóját, Csanády Lászlót, a Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet igazgatóját és Poór Gyulát, a Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport egyetemi tanárát. Az elismerést mindhármuknak a kivételesen értékes tudományos pályafutásuk során elért eredményekért ítéltek oda. Magyar Érdemrend középkeresztje polgári tagozata kitüntetés vehetett át Ádám Veronika, a Biokémiai Tanszék professor emeritája és Schaff Zsuzsanna, a II. Patológiai Intézet professor emeritája. Magyar Érdemrend tisztikeresztje polgári tagozata elismerést kapott Nagy Zoltán Zsolt, a Szemészeti Klinika igazgatója; Nyírády Péter, az Urológiai Klinika igazgatója; Sótornyai Péter az Érsebészeti és Endovaszkuláris Tanszék vezetője, a



Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika klinikai igazgatóhelyettese. A Magyar Érdemrend lovagkeresztje polgári tagozata elismerésben részesült Entz László (Érsebészeti és Endovaszkuláris Tanszék). Kiemelkedő ipari tervezőművészeti tevékenysége elismeréseként Ferenczy Noémi-díjban részesült Mascher Róbert (Pető András Kar Humántudományi Intézet).

Az egyetem 168 munkatársa részesült egyetemi szintű elismerésben. Ötvenen kaptak Semmelweis Egyetem Kiváló Dolgozója elismerést, ketten Semmelweis Egyetem Kiváló Konduktora címet, hárman részesültek Kossuth Zsuzsanna emlék-díjban. Rektori dicséretet 33, kancellári dicséretet 24 fő kapott, dékáni dicséretet 52-en érdemelték ki.

A Gyógyszerésztudományi Kar díjazottjai: A Semmelweis Egyetem Kiváló Dolgozója: Kocsis Erika (Dékáni Hivatal) – Rektori dicséret: Tétényi Péter (Szerves Vegytani Intézet); Alberti-Dér Ágnes (Farmakognózia Intézet) – Kancellári dicséret: Hetényi Enikő (GYTK Gazdasági Igazgatóság) – Dékáni dicséret: Bánki-Horváthné Jakab Katalin, Fülöpné Pápay Zsófia Edit (Gyógyszerészeti Intézet); Czeglédi Tamás (Farmakognózia Intézet).

Köteles István

HÍREK DEBRECENBŐL

Új épület a Gyógyszerésztudományi Karnak

Várhatóan 2023-ra új otthont tudhat magáénak a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara. Az új kari épület és a Nemzeti Gyártó-Kutató-Oktató Középüzem a Vezér utcai Tudományos, Technológiai és Innovációs Parkban épül majd fel. Az új létesítmény az oktatási és kutatási feladatok mellett akár gyógyszerek és táplálékkiegészítők gyártására is alkalmas lehet a jövőben. A komplexumban megtalálható lesz szilárd gyógyszerformák gyártására alkalmas GMP minősítésű középüzem, előadó-és szemináriumi termek, gyógyszerfejlesztő laboratóriumok, továbbá itt kap helyet az Egészségipari Intézet is. Az új épületben a hallgatók egy helyen ismerkedhetnek meg a gyógyszergyártás teljes folyamatával és sajátíthatják el mindazt.



Tájékoztató a Gyógyszerésztudományi Kar új épületéről (forrás: unideb.hu)

Online szakkvizsgák

2021. március végén megrendezésre került a szakképzési programban résztvevő gyógyszerészek számára a szakkvizsga. A járványügyi helyzetre való tekintettel a vizsgák online formában kerültek megszervezésre. A szakgyógyszerész-jelöltek három területen adhattak számot tudásukról: gyógyszerellátási, kórház-klinikai és ipari szakgyógyszerészet. Gratulálunk a gyógyszerész kollégáknak a szakképesítések megszerzéséhez és további eredményes munkát kívánunk!

Kitüntetésben részesültek

A Debreceni Egyetem vezetése a hagyományoknak megfelelően elismerését fejezte ki dolgozói irányába. A Debreceni Egyetem Kiváló Dolgozója kitüntetésben részesült Siposné Antal Szilvia, a Debreceni Egyetem Gyógyszertechnológiai Tanszékének ügyvivő szakértője. Az oklevelek átadása a pandémiás helyzetre való tekintettel egy későbbi időpontban kerül átadásra.

Pető Ágota

HÍREK MAROSVÁSÁRHELYRŐL

Gyéresi Árpád professzor Apáthy István-díjas



Az Apáthy István Tudományos Díjat az Erdélyi Múzeum-Egyesület (EME), és a gróf Mikó Imre Alapítvány alapította, az orvostudomány és a matematika-informatika terén végzett kutatások elismerésére és serkentésére. A díjjal az alapítók olyan kimagasló

tudományos kutatási eredményt, illetve életművet kívánunk elismeréssel illetni, amelyet az EME román állampolgárságú tagjai értek el az orvostudomány, illetve a matematika-informatika területén. A díj fajsúlyát jól jelzi, hogy kiosztása 5 éves időközökkel történik. Az EME elnöksége, a Gróf Mikó Imre Alapítvány kuratóriuma a kiadást megelőző évben szakbizottságot kér fel, amelyik számba veszi, elbírálja és rangsorolja a fenti tudományágakban, az illető időszakban született munkákat, és részletesen indokolt javaslatot terjeszt elő a díj odaítélésére nézve. A díj első alkalommal 2007-ben került kiadásra.

Az Apáthy István-díj 2021. évi díjazottja Gyéresi Árpád a marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem („Emil Palade”) professzora lett, aki „a gyógyszerésztudomány területén végzett alkotó kutatómunkájáért, nemzedékeket nevelő egyetemi oktatói tevékenységéért, az EME Orvos és Gyógyszerésztudományi Szakosztályában végzett önzetlen és kitartó munkásságáért” nyerte el az elismerést.

forrás: eme.ro

HÍREK SZEGEDRŐL

Állami kitüntetések

A március 15-e alkalmából a köztársasági elnök kitüntetésekkel adományozott, többek között két szegedi kiválóságnak. Dávid Katalin – Dávid Lajos professzor lánya – Stephanus- és Széchenyi-díjas művészettörténész és művészeti író Széchenyi-nagydíj elismerésben részesült. Emlékiratok című kötete 2019-ben jelent meg (Gyógyszerészet 2019;63(10):638). Széchenyi-díjat kapott Karikó Katalin kutatóbiológus is, akinek karrierje szintén Szegedről indult (Népszava, 2021.03.16.).

Rögös út vezetett el ...

A Dugonics Társaság szervezésében online előadást tartott Karikó Katalin, az mRNS alapú vakcinák szabadalmaztatója, aki már az 1980-as évek végén sejtette, hogy az RNS-nek fontos szerepe lehet a gyógyításban. „Akik évtizedekkel ezelőtt nem segítettek rajtam, most sok pénzt áldoznának, hogy az ő nevüket viselje a világjárvány elleni oltás” – nyilatkozta (Délmagyarország, 2021.03.10. és 18.). Március 15-e alkalmából Karikó Katalin Szeged város díszpolgára lett (Szegedi Tükör, 2021.03.13.).

Dékáni tájékoztatás

A 2020/2021. tanév tavaszi szemeszterében SARS-CoV-2 védekezési feladatok ellátására kirendelt gyógyszerészhallgatók távolléte a kötelező kurzusokról – a kiküldés időtartama alatt – igazoltnak tekintendő, továbbá a végző hallgatók esetén a kirendelés teljes időtartama szakmai gyakorlatként kerül elfogadásra függetlenül attól, hogy ez záróvizsga előtti gyakorlat 1. vagy 2. kurzust érinti, illetve a szakmai gyakorlat közforgalmú gyógyszerertárban vagy kórházi/klinikai területen történik - tájékoztatott *prof. Zupkó István*, a GYTK dékánja.

Gyógyszer is vásárolható lesz a kisboltokban

Egy új kormányrendelet (62/2021. (II. 12.) Korm. rendelet) biztosítja, hogy a mintegy 1500, kétezer főnél kisebb település boltjai a gyógyszerertárakon kívül is forgalmazható gyógyszereket árusítsanak – nyilatkozta *Hankó Zoltán*, a Magyar Gyógyszerészeti Kamara elnöke, feltéve, hogy az adott településen nem működik gyógyszerertár és sikerrel vesznek részt a feltételek megteremtését elősegítő pályázaton. Ezek olyan szerek, amelyek többnyire láz- és fájdalomcsillapítók, vitaminok stb., s amelyek - szigorú szabályok betartásával - benzinkutaknál, drogériákban és máshol ma is kaphatók. Erre a kisboltoknak az OGYÉI-től engedélyt kell kérniük, készítményeiket a környező patikákból kell beszerezniük és tartásukhoz zárható szekrényt kell biztosítaniuk. Csongrád-Csanád megyében e lehetőség húsznál több községet érint (*Délmagyarország*, 2021.02.17., 24.).

Új gyógyszert vethetnek be a házi orvosok

Igazolt COVID-betegek részére – enyhe és középsúlyos tünetek esetén – a vírus-ellenes *favipiravirtartalmú* készítményeket e-receptre a házi orvosok is rendelhetik. A favipiravir a fertőzések kezdetén hatékony. Pozitív teszt-eredmény után a betegnek azonnal fel kell vennie kapcsolatát a házi orvosával. TAJ-számuk bemutatása után a gyógyszerertárakban a hozzátartozók térítésmentesen válthatják ki. Az OGYÉI korábban már engedélyezte a *Favipiravir EGIS 200*

mg filmtablettát. A készítmény ellenjavallt terheségben és az anyatejbe is átjuthat (*Népszava*, 2021.03.06.).

Több mint 100 éve bízhatunk a magyar gyógyszerekben

Gyógyszeriparunk generációk óta járul hozzá hazánk és a világ lakosságának egészségéhez. Magyarország az elsők között kapcsolódott be a gyógyszergyártásba és vált gyógyszergyártó nagyhatalommá. Termelésben már a '90-es évek elején a világ első 14-ik és 16-ik helye között voltunk és a világ gyógyszerforgalmában 5%-ban vettünk részt. Ma is több mint száz országban használnak magyar gyógyszereket. Az eredmények elérésében magyar kutatók sokasága – közöttük számos gyógyszerész – is részt vett. 2014 óta sok készítményünk *Magyar Gyógyszer Védjegy* oltalom (ld. www.magyaryogyszer.org) alatt áll (*Délmagyarország*, 2021.03.18.)

Szegedi mentorok is segítik a gimnazistákat

A „21 Nő az egészségügyért alapítvány” keretében a gyógyszerészetben jártas szakemberek nyújtanak segítséget a gimnazisták pályaválasztásához. Szegeden például négy mentor, nevezetesen *prof. Hohmann Judit*, tanszékvezető, az MTA levelező tagja, *Kaiser Zsuzsa* gyógyszerész, *Kondorosi Éva* gyógyszerkutató és *Zolnay Kriszta*, a szegedi Kígyó Gyógyszerertár tulajdonosa. Cél egy projekt kidolgozása. A pályázatra 10-ik és 11-ik osztályos diákok jelentkezhetnek (*Délmagyarország*, 2021.02.24.).

XIV. Szent-Györgyi Albert Konferencia

Csorba Benjámin és a BME Szent-Györgyi Albert Szakkollégium szervezői értesítése alapján olyan döntés született, hogy a konferenciát a járványhelyzet miatt 2021. április 16-17-én online módon tartják meg. Megrendezésére az idén – amennyiben az aktuális járványhelyzet, illetve az egyetemi és kormányzati intézkedések engedik – a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Ch épületében kerül sor. A konferencia plenáris előadásai a környezetvédelem téma köré épültek.

Hírek a nagyvilágból

Budai Marianna (BM)

„TECH SHOW” A PANDÉMIA ÁRNYÉKÁBAN – AVAGY A CES 2021 ORVOSTECHNOLÓGIAI ÚJDONSÁGAI

A hagyományosan az év elején megrendezésre kerülő CES (Consumer Electronics Show) 2021-ben sem maradt el. A világ legérdekesebb tech újdonságait idén a koronavírus pandémiára tekintettel – a CES történetében először – virtuálisan mutatták be Las Vegasban.

A történelem legnagyobb digitális tech eseményének a súlyát jelzi, hogy azon közel 2000 kiállító jelent meg a világ 48 országát/régióját reprezentálva. A bemutatott innovációk közül számos a medicina területét gazdagítja. A tech show felhozatalát szemlélve azonban szembetűnő, hogy az elmúlt évben az orvostechnikai vonal fejlesztéseire erősen rányomta a bélyegét az új típusú koronavírus jelentette globális veszély.

A virtuális kifutón bemutatták az AirPop Active+ textil alapú maszkját, ami belülről egyedülálló szenzoraival monitorozza a viselőjének a légzését, míg kívülről a levegőminőségről, esetleges légszennyezettségről szolgál információkkal. A Nexvoo átlátszó Breeze maszkja két, a levegőt cirkuláltató és szűrő, csendes ventilátorral van felszerelve. Továbbá, a maszk önfertőtlenítő, mivel beépített UV-fényforrással rendelkezik. A Razer Project Hazel maszkja az aktív levegőventilációja és -filtrációja mellett beépített mikrofont és hangszórót is tartalmaz annak érdekében, hogy a viselője beszéde tökéletesen érthető legyen.

A pandémiabarát fejlesztések egyik kiváló példája a Targus UV-C-fényt emittáló LED-lámpa, amivel a számítógépek billentyűzete fertőtleníthető. A termék mozgásérzékelővel rendelkezik, és csak akkor kezdi el az UV-sterilizálást, amikor nem érzékel mozgást, vagyis a számítógépet használó személy keze nincs a lámpa alatt.

Legyen szó a testtömeg vagy a vérnyomás méréséről, netán a légzésmintázat vizsgálatáról, a koronavírus pandémia jelentősen felgyorsította azoknak a telemedicina termékeknek a fejlesztését és elterjedését, amik a páciensek otthoni állapotmonitorozását teszik lehetővé. Ezt példázza az Omron VitalSight rendszere, ami a vérnyomásmérő és személymérleg által mért adatokat juttatja el és tölti fel folyamatosan – vezeték nélküli módon – az elektronikus betegaktákba.

A 24 órás – vezetékek és elektródok felhelyezésével



járó, több esetben zavaró – Holter EKG-vizsgálatok kényelmes alternatíváját kínálja egy dél-koreai fejlesztés. Elektródák és vezetékek nélkül, akár 11 napon keresztül, még zuhanyzás közben is viselhető az AT-Patch bőrre ragasztható szenzor, ami folyamatosan regisztrálja viselője EKG-ját. A Sunrise találmánya pedig egy olyan non-invazív, testfelületre helyezhető és hordozható szenzor, ami otthon, alvás közben detektálja az alvási apnoét. A jövőben búcsút lehet inteni az ujjszúrásokkal járó vércukorszint-méréseknek, és nincs szükség bőr alá beültetett szenzorokra sem, ha elterjed a tokioi Quantum Operation startup terméke. Az eszköz kinézetre olyan, mint egy okosóra, és spektrofotometriás elven 24/7 monitorozza a vér glükóz-szintjét. A kaliforniai Mojo Vision díjnyertes ötlete pedig egy láthatatlan computerként funkcionáló, szemre helyezhető kontaktlencse. Az innovatív kontaktlencse a látáshibák korrigálásán kívül a szem mozgásait is képes érzékelni, és ilyen módon több betegségből való felépülés folyamatát vagy bizonyos – a szemmozgásokkal kapcsolatba hozható – betegségek progresszióját képes nyomon követni.

Ezt követően már high-tech, szenzorokkal felszerelt WC-kagyló is szolgálja az egészséget. A toalettech hazájában, Japánban alkották meg a Toto Wellness Toalett-et, ami a belekerült széklet analízisének alapján az egészségi állapotról tájékoztat, sőt étrendi ajánlásokat is megfogalmaz használatjának.

CES 2021 Wrapup. <https://www.ces.tech/CES-2021/CES-2021-Wrapup.aspx>
– Jung S. Medical gadgets at this year's CES 2021. (2021.01.18.) <https://www.medgadget.com/2021/01/medical-gadgets-at-this-years-virtual-ces-2021.html>

BM



ELŐADÓTEREMBŐL A VIRTUÁLIS OFFICINÁBA

A Greifswaldi Egyetemen tanuló gyógyszerészhallgatók könnyen egy expediáló gyógyszerész szerepébe helyezkedhetnek, legalábbis virtuálisan. Tanácsadási beszélgetést folytathatnak, recepteket ellenőriznek alaki kellékek és egyéb szempontok alapján, kapcsolatba léphetnek a kezelőorvossal annak érdekében, hogy szakszerűen dönthessenek arról, hogy egy gyógyszer kiadható-e a betegnek vagy sem. Mindez a „My Dispense” virtuális expediálást segítő programnak köszönhető, amit már közel 100 gyógyszerész-képző intézményben használnak. A közel 2000 virtuális betegnek a hallgatók eddig már több mint 715000 esetben expediáltak gyógyszert, amik egy több mint 4000 készítményt tartalmazó készítmény-adatbázisból kerülnek elő.

A virtuális expediálás során a hallgatóknak kérdezniük kell a betegről – egy kérdésbankból kiválasztható kérdésekkel (pl. mennyi a testtömege, terhes-e stb.), szükség esetén egyeztethetnek a receptet



író kezelőorvossal, fel kell világosítaniuk a beteget, tudniuk kell, hogy melyik készítményt találják hűtőszekrényben, melyiket kábítószeres szekrényben, és folytathatjuk a felsorolást. A hatástant vagy klinikai gyógyszerészetet oktatók választhatják ki azt, hogy a hallgatóik

milyen eseteken keresztül gyakorolhatnak, vagyis a My Dispense rugalmasan illeszthető az elsajátítandó tananyaghoz, illetve az ismeretek bővülésével párhuzamosan a rendelkezésre álló officinai szituációk is egyre nehezebbek lesznek.

A program tökéletes platform a „blendid learning”-re, azaz a „vegyes tanulásra”, a személyes jelenlétet igénylő és az e-oktatás kombinálására. Jelen helyzetben, a digitális oktatás kényszer szülte előretörése esetén az ilyen jellegű, tanulást és gyakorlást segítő programok hasznossága felértékelődik.

Lang C. Vom Hörsaal in die virtuelle Apotheke. (2021.03.08.) <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/vom-hoersaal-in-die-virtuelle-apotheke-123887/>
BM

RITKA BETEGSÉGEK – ÁRVA GYÓGYSZEREK

A ritka betegségek a terápia mostoha sorsú árva gyermekei. Meglepő, de egységes definíció sincs arra, hogy mi tekinthető ritka betegségnak. Az Európai Unió meghatározás szerint azok a ritka betegségek, amikben 10 000 lakosból kevesebb, mint 5 szenved. Az USA-ban 10 000 lakosból 7,5 főben, Ausztráliában 1 főben, míg Svájcban 0,1 főben szabják meg a limitet.

A Ritka Betegségek Világnapja minden évben február 28-án felhívja a figyelmet arra, hogy mintegy 8000 olyan betegség létezik, ami ritkának minősül. A ritka kórképek között genetikai hibákra visszavezethető betegségek, rákos megbetegedések (pl. különféle leukémia-formák), valamint a központi idegrendszer, májat érintő kórképek is találhatók; a spektrum széles. Annak ellenére, hogy a ritka betegségek nem gyakoriak, azok meglehetősen sok embert érintenek: a lakosság körülből 6-8 %-a szenved valamilyen ritka betegségben. A betegeknek gyakran az is több évet vesz igénybe, hogy a pontos diagnózist felállítsák náluk, majd ezt követné az adekvát terápia – ha az rendelkezésre áll(na).

Az elmúlt 20 évben 183 ritka betegség kezelésére szánt, úgynevezett *orphan drug* került piacra. 2020-ban 13 „árva gyógyszer” gyarapította a ritka betegségek kezelésre szolgáló gyógyszeres palettát. Volt köztük hepatitisz D kezelésére szolgáló készítmény, a Cushing-kórra gyógyírt kínáló szer, illetve a spinális izomatrófia (SMA) génterápiájában alkalmazható gyógyszer is, illetve 6, a rákos megbetegedések kezelésében alkalmazható szer kapott engedélyt. A www.orpha.net oldal egy angol nyelvű információs honlap, ami a ritka kórképeken és azok leírásán kívül bemutatja a rendelkezésre álló gyógyszereket, diagnosztikai központokat, betegszervezeteket, illetve tájékoztat az egyes kórképekkel kapcsolatosan folyó aktuális tudományos vizsgálatokról.

Hüttemann D. Seltene Erkrankungen. Diese Orphan Drugs befinden sich in der Pipeline. (2021.02.28.) <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/diese-orphan-drugs-befinden-sich-in-der-pipeline-124048/>
– www.orpha.net
BM

REFERÁTUM

Rovatvezetők: Jelinekné Nikolics Mária, Télessy István.

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

A menstruációs cikluszavarok megrövidítik az életet

A menstruációs ciklus optimális esetben 26–31 napig tart. A rendszertelen vagy túl hosszú havi ciklusok kedvezőtlenül befolyásolhatják a várható élettartamot, derül ki egy prospektív megfigyeléses vizsgálatból. A rendszertelen havi vérzés hátterében rendszerint – a hipotalamuszt, hipofízist, petefészket érintő – hormonális zavarok húzódnak meg. A hormonok sokoldalú hatásaként anyagcserezavarok is felléphetnek. Ennek tipikus példája a policisztás ovárium szindróma (PCOS), aminél a 2-es típusú cukorbetegség, a diszlipidémia, a nem-alkoholos zsírmáj, a véralvadási zavarok és a szív- és érrendszeri problémák előfordulási kockázata is fokozott. Hasonló összefüggések fedezhetők fel a cikluszavarok és a különféle szervrendszeri problémák között is.

A *Nurses' Health Study II.* résztvevőinek a bevonásával ($n = 79\,505$), mintegy 30 éves nyomonkövetés eredményeként születtek azok a számok, amik szerint a gyakori cikluszavarok 1,10–1,35-szörösére emelik a korai elhalálozás (70 év előtt) rizikóját. Azoknál a nőknél, akiknél 40 napnál ritkábban jelentkezett termékeny korban a menstruáció, még nagyobb volt a korai elhalálozás kockázata, és 1,34–1,40-szeres korai elhalálozási rizikóval lehetett kalkulálni.

A legerősebb asszociáció a cikluszavarok és a szív- és érrendszeri okokra visszavezethető elhalálozás között mutatkozott; ennél kevésbé volt kifejezett a daganatok vagy egyéb halálokok vonatkozásában a kapcsolat. Megemlítendő, hogy a dohányzás valamennyi esetben súlyosbította a helyzetet, fokozta a kockázatot.

Studie: Zyklusstörungen könnten bei Frauen das Leben verkürzen (2020.10.14.) <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/117060/Studie-Zyklusstoerungen-koennten-bei-Frauen-das-Leben-verkuerzen>
BM

Visszaélnek velük, függők lesznek tőlük

A benzodiazepinek használatával járó mellékhatások, veszélyek régóta ismertek. A hatóanyagok szedése már rövid idő elteltével is függőség kialakulásához vezet-

het. Emellett, a túladagolásuk, különösen az ópiátokkal kombináltnan, halálos kimenetelű lehet. A lehetséges negatív következmények kockázatának minimalizálása érdekében a benzodiazepinek szedését időbeli korlátok közé kell szorítani (jelenleg maximum 4 hét az egyhuzamban történő szedés időtartama), és az adásuk csak jól definiált indikációkban történhet.

A benzodiazepinek az USA-ban is a leggyakrabban rendelt gyógyszerek közé tartoznak. 2019-ben az USA-ban a patikákban 92 millió doboz benzodiazepint adtak ki. Sajnálatos tény, hogy 2018-as adatok szerint a betegek körülbelül 50%-a legalább 2 hónapon keresztül szedte a benzodiazepintartalmú gyógyszereket. A benzodiazepinekkel való szándékos vagy véletlenszerű visszaélés/túladagolás több sürgősségi ellátást tesz szükségessé, mint az ópioidoknál tapasztalt. 2016-ban az USA-ban több mint 167 ezer embert kellett sürgősségi ellátásban részesíteni benzodiazepinbevéttel kapcsolatban (ópioidoknál ez a szám 129 ezer fő körüli). Az elmúlt években jelentősen megnőtt a benzodiazepinekkel kapcsolatba hozható halálesetek száma is: míg 2010-ben 1298-an haltak meg benzodiazepinekkel való visszaélés miatt, addig 2017-ben 11 537 fő vesztette életét ebből az okból.

Aggodalomra ad okot, hogy az elvonási tüneteket kezelő és a leszokást elősegítő centrumokban a benzodiazepinek önmagában való alkalmazásánál mintegy 7-10-szer gyakoribb az, hogy a benzodiazepineket szekunder vagy tercier hatóanyagokként alkalmazták korábban az érintettek, egyéb, elsősorban központi idegrendszerre ható szerek, illetve analgetikumok mellett.

A benzodiazepinekkel való egyre jelentősebb mértékű visszaélések miatt szigorítani fog az USA gyógyszerügyi hatósága, az FDA. Noha konkrét szabályozás még nem született, feltehetően a beteg tájékoztatásban közzétett figyelemfelhívásról lesz szó, és kicsi az esély arra, hogy szigorítanak a benzodiazepin felírás vagy az -expediálás szabályait.

Benzodiazepine: FDA will Warnungen vor Abhängigkeit verschärfen (2020.10.15.) <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/116832/Benzodiazepine-FDA-will-Warnungen-vor-Abhaengigkeit-verschaerfen>
BM



A galcanezumab klinikai vizsgálati eredményei

A migrén egy neurológiai betegség, amelyet súlyos, időszakos fejfájás jellemez és olyan tünetek társulhatnak hozzá, mint émelygés, hányás, fonofóbia és fotofóbia. A tapasztalat azt mutatja, hogy a migrénprofilaxisban alkalmazható gyógyszerekre sok beteg nem reagál vagy rosszul tolerálja ezeket a kezeléseket, ami az életminőség általános csökkenéséhez és az egészségügyi költségek növekedéséhez vezet. Az újabb kezelési lehetőségek között szerepel a kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP), a migrénes fájdalom egyik fontos mediátora elleni antitestek alkalmazása, például a galcanezumab. A CONQUER fázis 3 (NCT03559257) multicentrikus, randomizált, placebokontrollált, ket-tősvak vizsgálatban a galcanezumab biztonságosságát és hatásosságát figyelték meg olyan epizodikus vagy krónikus migrénben szenvedő betegeknél, akiknél a korábbi kezelések sikertelennek bizonyultak.

A vizsgálatot 12 ország 64 vizsgálati helyszínén (kórházak, klinikák vagy kutatóközpontok) végezték. 2018. szeptember 10. és 2019. március 21. között 18–75 éves korig beválasztott 462 résztvevőt (269 epizodikus és 193 krónikus migrénes) 1:1 arányban randomizálták a placebo (n = 230) vagy a galcanezumab csoportba (n = 232). Az alanyok havonta szubkután placebót vagy 240 mg kezdeti telítőt, a továbbiakban 120 mg fenntartó dózis galcanezumabot kaptak. A havi migrénes fejfájás napjainak átlagos változását nézték a kiindulási értékhez képest a 3 hónapos kezelési periódus alatt. Elsődleges végpontként azt a naptári napot határozták meg, amikor a jelentkező fejfájás legalább 30 percig tartott, és amelyek jellemzői megfelelnek a migrén ICHD3 osztályozási kritériumainak.

A galcanezumabbal kezelt betegeknél a migrénes fejfájással járó napok számában szignifikánsan nagyobb csökkenés volt megfigyelhető a placebo csoporthoz viszonyítva: átlagosan 4,1 nappal volt kevesebb a kiindulási ponthoz képest (13,4) a vizsgált csoportban és átlagosan 1,0 nappal volt kevesebb, mint a kiinduláskor (13,0) a placebo csoportban. A kezelés során észlelt nemkívánatos események típusai és száma hasonló volt a két csoportban (vizsgált: 51%, placebo: 53%).

A galcanezumab biztonságos és jól tolerálható, így fontos kezelési lehetőséget jelenthet azoknak a betegeknek, akik nem részesültek korábbi kezelésekből vagy azokat rosszul tolerálták.

Mulleners WM, Kim BK, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication

from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:814-25.

ÁR

Ha a gyógyszerész jelez az orvosnak, kevesebb a gyógyszerrendelési hiba

Egy észak-nyugati angliai oktató kórház 16 osztályán végzett elemzés arra mutat rá, hogy jelentősen csökkenthetők a gyógyszerrendelési hibák, ha a gyógyszerrendelő (junior) orvosok figyelmét felhívják a korábban általuk elkövetett kisebb-nagyobb hibákra. Egy a gyógyszerészek által vezetett szakmai csoport 5 napon keresztül követte nyomon 77 orvos gyógyszerrendelését. Ennek során összesen 5191 gyógyszerrendelés történt. A gyógyszerészek által vezetett ellenőrző team által készített, egyéni *feedback* részeként 36 orvos részesült konstruktív visszajelzésben. Az írásban és a szóban is megtörténő visszajelzés részeként az esetlegesen elkövetett gyógyszerrendelési hibákat felsorolták, azokat csoportosították, és aszerint is taglalták, hogy melyik vezethet enyhe, mérsékelt, súlyos vagy potenciálisan letális következményekhez. Az érintett orvosok személyre szabott tanácsot is kaptak annak érdekében, hogy a jövőben a gyógyszerelési hibák minimalizálhatók legyenek. Az említett 36 orvos mellett 41 orvos (kontroll csoportként) nem kapott visszajelzést a gyógyszerrendelését illetően.

A visszajelzést követően, 3 hónap elteltével, 5122 újabb gyógyszerrendelés elemzésével görcső alá vették azt, hogy mennyire bizonyult eredményesnek a gyógyszerrendelések szakmai felülvizsgálata. Kiderült, hogy a *feedback*-et kapó orvosok gyógyszerrendelése a gyógyszerész konzultáció előtt 25%-ban voltak hibásak, és ez az arány csökkent 6,7%-ra. Ezzel szemben, a kontroll-csoportba sorolt orvosoknál a kezdeti gyógyszerrendelési hibaráta (25,1%) alig változott, 3 hónap elteltével az 23,7% volt. A bemutatott példa precedens értékű, és egyértelművé teszi, hogy a gyógyszerelés biztonsága jelentősen javítható már rövid időn belül is, ha megfelelő módszer segítségével a gyógyszerrendelési hibákat kiszűrjük, és azokra ráirányítjuk az érintett orvos figyelmét.

Lloyd M, Watmough SD, O'Brien SV, et al. Evaluating the impact of a pharmacist-led prescribing feedback intervention on prescribing errors in a hospital setting. *Res Social Adm Pharm.* 2020;S1551-7411(20)31213-4.

POSTGRADUATION INFORMATION

<i>Helfferich F, Hirschberg A: The role of the pharmacist in the treatment of rhinosinusitis according to the latest professional guidelines – Part II – Therapeutic advice, OTC medications</i>	195
<i>Duda E Jr., Ragó Zs, Bella Zs, Duda E: Drugs against SARS-CoV-2 virus</i>	201
<i>Oláh A, Biró K, Papp Á, Buchholcz Gy: Favipiravir and Remdesivir for the treatment of COVID-19</i>	209
<i>Mazákné Krasznai M: Pharmaceutical chemistry of non-insulin antidiabetic drugs – part II</i>	217

PRAXIS

<i>Budai L: Antihistamines: 80 years, 3 generations, colourful palette</i>	226
--	-----

BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

<i>Dobszay A, Szilvay A, Somogyi O: Patients' knowledge and drug-related problems in polypharmacy – Methodological recommendation for medications reviews in Hungarian community pharmacies</i>	229
---	-----

CHAT CORNER

<i>Interview with Sándor Görög</i>	239
------------------------------------	-----

NEWS	248
-------------	-----

KALEIDOSCOPE	252
---------------------	-----

GLEANNING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE	254
--	-----

MGYTávoktatás – 2021. április



Helfferich Frigyes, Hirschberg Andor: A gyógyszerész szerepe a rhinosinusitis kezelésében – II. rész

A krónikus rhinosinusitis kezelésében

- a) intranazális kortikoszteroid (INCS) az arany standard. ☐
- b) hosszútávú dekongesztáns orrspray-használat szükséges. ☐
- c) mindkét fenti állítás igaz. ☐

Az INCS megalapozott indikációja:

- a) gyermekek akut posztvirális rhinosinuitise. ☐
- b) megfázás korai tüneteinek enyhítése. ☐
- c) krónikus rhinosinusitis. ☐

Orrspray alkalmazása esetén

- a) a készüléket a kezelt orrlyukhoz képest ellenkező kézben kell tartani. ☐
- b) a befújás után sóoldatos öblítés végezhető. ☐
- c) befújás közben zárjuk be az ellentétes orrlyukat. ☐

Oláh Andrea, Biró Krisztina, Papp Ádám, Buchholcz Gyula: COVID-19 terápia – Fókuszban a favipiravir és a remdesivir

A favipiravir:

- a) az RNS-függő RNS polimeráz (RdRp) szubsztátja. ☐
- b) gátolja a vírus replikációját. ☐
- c) mindkét fenti állítás igaz. ☐

A favipiravir teratogenitása és embriotoxicitása miatt a vele kezelt

- a) fogamzóképes korú nők esetében csak megfelelő fogamzásgátlás mellett alkalmazható. ☐
- b) férfiak esetében szexuális kapcsolat létesítése fogamzóképes korú, valamint terhes nővel még megfelelő fogamzásgátlás és óvszer használata mellett sem javallt. ☐
- c) mindkét fenti állítás igaz. ☐

Favipiravir alkalmazása esetén:

- a) nem kell klinikailag releváns gyógyszerinterakciókkal számolni. ☐
- b) a paracetamol maximális felnőtt napi dózisa 3000 mg-ra csökken (a szokásos 4000 mg helyett). ☐
- c) jelentősen csökken a vér húgysavszintje. ☐



Több mint 100 év
szakmai tapasztalattal
a gyógyszergyártásban



Hazai tudásbázissal
a kutatás-fejlesztés
és az innováció terén



Biztos partnerként
több mint 100 országban
az egészségért

A minőségi gyógyítás szolgálatában.
Nemzedékeken át.



RICHTER GEDEON
www.richter.hu

■ 1901 óta ■

TELEFONOS ÜGYFÉLSZOLGÁLAT SZERZŐDÖTT PARTNEREINKNEK

Ingyenesen hívható zöld szám:

06 (80) 50 50 50

1-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!

