LXV. évfolyam

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2021/02.

Nem-inzulin antidiabetikumok farmakológiája

Ciklodextrinek a koronavírus ellen

A gyógyszerészi kommunikáció pandémia idején

Gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszerekek

Az emlődaganatok farmakoterápiája

FoNo VIII. újdonságok és módosítások

Fizikai Nobel-díj

www.mgyt.hu

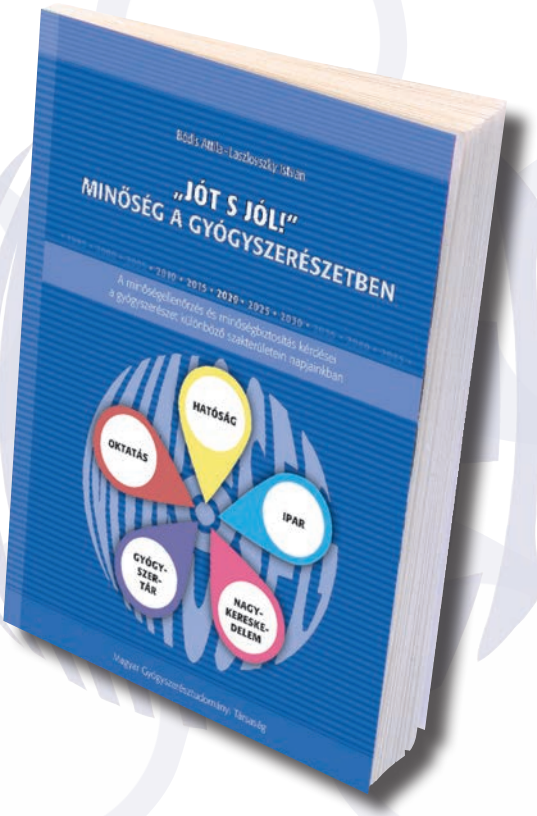
HATÓSÁG – IPAR – NAGYKERESKEDELEM – GYÓGYSZERTÁR – OKTATÁS

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

2021/02.

GYÓGYSZERÉSZET LXV. ÉVFOLYAM
GYOGAI 65: 65–128
ISSN 0017-6036

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

Felelős kiadó
Prof. dr. Szökő Éva

Szerkesztőség
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.
telefon: 483-1466
e-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu
honlap: www.mgyt.hu

Főszerkesztő
Takácsné prof. dr. Novák Krisztina

Felelős szerkesztő:
Dr. Bozó Tamás

Szerkesztők
Dr. Bódis Attila
Dr. Hankó Zoltán
Dr. 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
ifj. Dr. Regdon Géza
Dr. Viola Réka
Dr. Völgyi Gergely
Prof. dr. Zupkó István

TARTALOM

Továbbképző közlemények

Tábi Tamás: A nem-inzulin antidiabetikumok legfontosabb farmakológiai tulajdonságai … 67

Szente Lajos, Szejtli Gabriella, Sohajda Tamás, Puskás István: Ciklodextrinek a koronavírus elleni küzdelemben: segédanyag és hatóanyag … 74

Fittler András, Nagy Gabriella: A gyógyszerészi kommunikáció kihívásai a koronavírus-járvány idején … 80

Gyógyszerészettörténet

Tatár György: A gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszerek gyártásának és forgalmazásának szabályozása … 86

BrAIN Pályázat

Balogh Nikoletta, Schelz Zsuzsanna, Zupkó István: Az emlődaganatok farmakoterápiás lehetőségei… 93

Aktuális oldalak

Berthótyné Kuba Katalin, Proszenikov Anita: A Formulae Normales VIII. kiadásával járó változások – Újdonságokról és módosításokról gyakorló gyógyszerész szemmel … 102

Kretzer Balázs: Fizikai Nobel-díj a fekete lyukak létezésének leírásáért és a galaxisunk közepén található szupernehéz objektum felfedezéséért 109

Hírek … 116

In memoriam … 120

Könyvismertetés … 121

Kaleidoszkóp … 123

Tallózó … 125

A borítóképen a Richter Gedeon Nyrt. debreceni biotechnológiai üzemének részlete látható.
Az immunológiai és onkológiai terápiákban használt termékek gyártása itt a legmodernebb emlőssejtes fermentáció alapú technológiával történik. (Fotó: *Bodó Gábor,* Richter Fotó Archívum)
Januári borítófotónk készítője: 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 részleteik) másodközléséhez a Gyógyszerészet szerkesztőségének előzetes hozzájárulása szükséges.
A Gyógyszerészetben megjelenő híradások, beszámolók átvétele a forrás megjelölésével lehetséges.
A lapban megjelenő információk egészségügyi szakembereknek szólnak, a tudomány aktuális állását igyekeznek tükrözni, és nem helyettesítik az orvossal, gyógyszerésszel történő konzultációt. Terápiás és gyógyszeralkalmazási kérdésekben a vonatkozó eljárásrendek és az alkalmazási előiratban foglaltak a mérvadók.

Nyomdai kivitelezés: Colortoys Bt., Győr
Hirdetésfelvétel: hirdetes@mgyt.hu

MGTávoktatás

Kreditpontos
távoktatási
program

GYÓGYSZERÉSZET – 2021.

KREDITPONTOS TÁVOKTATÁSI PROGRAM

A továbbképzés szakmai tartalma

A 2007 júliusában megkezdett távoktatási program 2021-ben is folytatódik. A *Gyógyszerészet* előfizetői részére rendelkezésre álló távoktatásban évente tíz alkalommal 2 dolgozatot veszünk számításba, a folyóiratban ikonnal jelölve meg őket. A kreditpontos továbbképzés céljára olyan dolgozatokat választunk, amelyek az alkalmazott farmakológia, gyógyszertechnológia, gyógynövény-alkalmazás, kémiai ismeretek, szervezéstudomány területekről szólnak. Így minden évben lehetőség nyílik e területek mindegyikének lefedésére és ezzel a naprakész általános gyógyszerészeti ismeretek továbbképzés keretében történő megszerzésére.

A szerezhető kreditpontok száma

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

A részvétel feltétele

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

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

Technikai tudnivalók

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

A Gyógyszerészet folyóiratban, 2021-ben tervezett továbbképző közlemények témái

Fejezetek az alkalmazott farmakoterápiából
- időskorúak gyógyszerelése
- biológiai gyógyszerek a daganatterápiában

A gyógyszertechnológia aktuális kérdései:
- nanoszálak orvostechnikai eszközökben
- a készülő FoNo VIII. újdonságai
- magisztrális gyógyszerkészítés a XXI. században

Gyógyszerészi gondozás a gyakorlatban:
- lázcsillapítás korszerű elvei
- allergiás rhinitis és gyógyszerészi tanácsadás
- a köhögés evidenciákra alapozott kezelése

Növényi szerek helye a mai gyógyszerkincsben
- gyógynövény-alkalmazás megalapozott indikációi
- a hazai flóra különleges hatóanyagokat termelő fajai

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

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

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

A jelentkezésekre 2021. március 15-ig van lehetőség. A GYOFTEX-rendszerbe történő regisztrálás a résztvevő feladata, a pontszámokat a Titkárság rögzíti.

Figyelem! Mindenkinek, aki a távoktatásban részt kíván venni, jelentkeznie kell, függetlenül attól, hogy 2020-ban résztvevője volt-e a távoktatásnak. Minden részletkérdésben felvilágosítást ad a Titkárság (1085 Budapest, Gyulai Pál utca 16., tel.: 483-1466, fax: 483-1465, e-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu)

Takácsné prof. Novák Krisztina
főszerkesztő

Bozó Tamás
felelős szerkesztő

Tábi Tamás

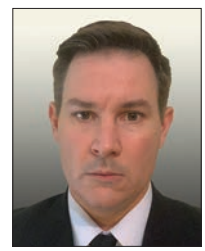
A nem-inzulin antidiabetikumok legfontosabb farmakológiai tulajdonságai

A nem-inzulin antidiabetikumok területén az elmúlt évtizedben jelentős fejlesztések történtek. Új gyógyszercsoportok jelentek meg, melyek kedvező tulajdonságaik révén több régebbi gyógyszert háttérbe szorítottak. Ma is a metformin az orális antidiabetikus terápia bázisszere, de amennyiben önmagában nem elégséges a vércukorszint normalizálására kombinációs kezelés szükséges. Az inkretin rendszerre ható szerek elsődlegesen a glukóz indukálta inzulinfelszabadulás erősítésével hatnak, de javítják az inzulinérzékenységet, lassítják a gyomorürülést és csökkentik az étvágyat. Az SGLT-2 gátlók a glukóz-visszaszívódás gátlása révén az inzulintól független módon csökkentik a vércukorszintet, melyet diuretikus, vérnyomáscsökkentő és testsúlycsökkentő hatás is kísér. Ezek a szerek különösen előnyösek magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegek esetén.

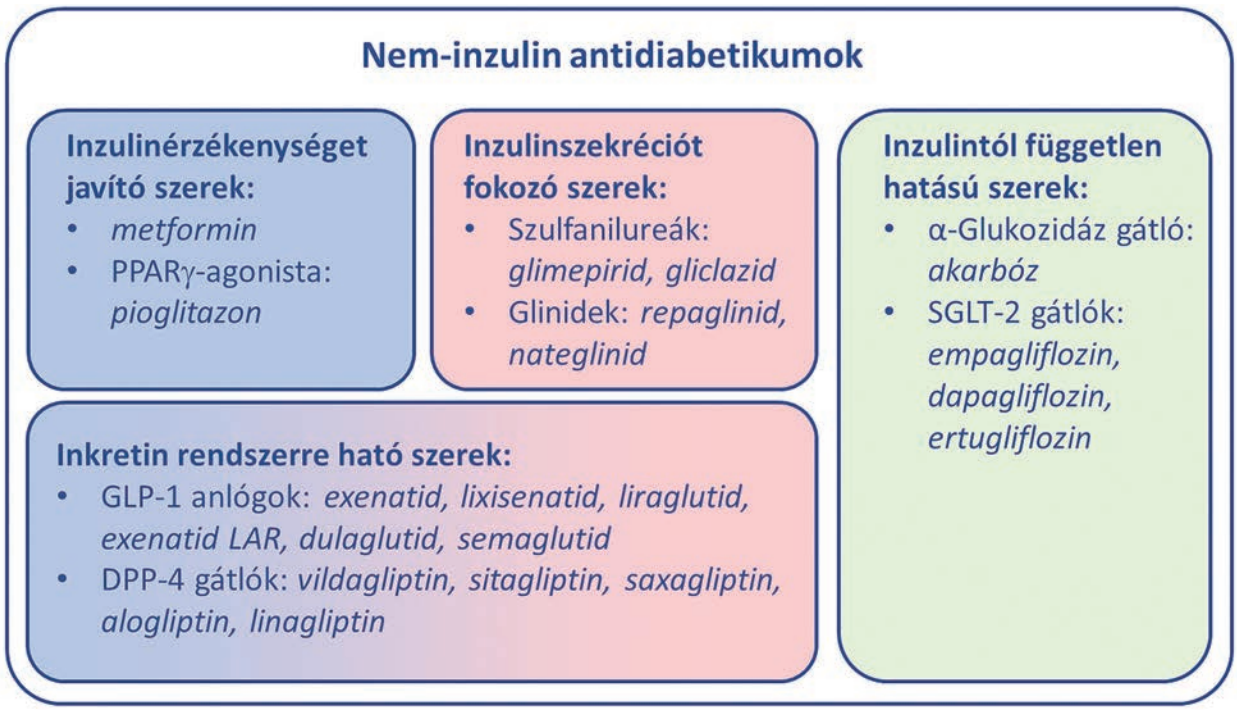
A 2. TÍPUSÚ DIABÉTESZ MELLITUSZ ÉS GYÓGYSZEREI

A 2. típusú diabétesz mellitusz korunk népbetegsége, melynek kezelése igen jelentős népegészségügyi szereppel bír. A betegség hátterében környezeti és genetikai tényezők együttes hatása áll. Mechanizmusát tekintve elsődlegesen inzulinrezisztencia alakul ki, vagyis csökken a szövetek inzulinra adott válasza. Ezt kezdetben a szervezet fokozott inzulinelválasztással képes kompenzálni, így fenntartva a fiziológiás vércukorszintet. A betegség előrehaladtával azonban folyamatosan romlik az inzulinérzékenység és egyre jobban kimerülnek a hasnyálmirigy β-sejtjei, így relatív inzulinhiány és hiperglikémia alakul ki, mely idővel egyre súlyosabbá válik [1]. A kórképet korábban nem-inzulinfüggő diabétesz mellitusznak is nevezték, de ez a terminológia ma már nem használatos, hisz a betegség előrehaladott formájában gyakran válik szükségessé az inzulinnal való kezelés.

A 2. típusú diabétesz kezelése során alkalmazott gyógyszereket két csoportba oszthatjuk; inzulint és nem-inzulin antidiabetikumokat használhatunk. Utóbbi kategóriát gyakran orális antidiabetikumoknak is nevezik, de mivel a glükagon-szerű peptid 1 (GLP-1) analógokat parenterálisan adagoljuk a két név által lefedett gyógyszercsoportok nem teljesen azonosak. Hatásmód szerint három alcsoportot különböztethetünk meg (**1. ábra**). Az inzulin hatását fokozó szerek közé soroljuk a metformint és a peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptor (PPAR)γ agonista pioglitazont. Az inzulinelválasztás fokozásával hatnak a szulfanilureák és a glinidek. Szintén ide sorolhatók elsődleges hatásuk alapján az inkretin rendszer erősítésével ható gyógyszerek, azaz a GLP-1 analógok és a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) gátlók, bár ezek sokkal összetettebb, sokrétűbb hatással rendelkeznek, az inzulinérzékenységet is javítják, így az első csoportra jellemző hatáskomponensekkel is rendelkeznek. A harmadik csoportba az inzulintól független hatással rendelkező gyógyszerek sorolhatók, melyek a cukor felszívódását vagy kiválasztását befolyásolva fejtik ki hatásukat [2]. A nem-inzulin antidiabetikumok



Tábi Tamás 2001-ben szerzett gyógyszerész diplomát a Semmelweis Egyetemen. Ezt követően az egyetem gyógyszerhatástani Intézetében kezdett el dolgozni, ahol 2006-ban PhD-fokozatot szerzett. 2018-tól egyetemi docens, 2020-tól az Intézet igazgatója és a Gyógyszerésztudományi Kar dékánhelyettese. Részt vesz a graduális és posztgraduális gyógyszerészképzésben, oktatói tevékenységét 2015-ben a *„Semmelweis Egyetem Kiváló Oktatója”* díjjal, 2020-ban *„Semmelweis Egyetem Kiváló Tudományos Diákköri Nevelője”* díjjal ismerték el. Szakmai közéleti tevékenységei elsősorban a Magyar Gyógyszerésztudományi Társasághoz köthetők, melynek 2017-től elnökségi tagja. Rendszeresen tart a Társaság égisze alatt továbbképző előadásokat, készít e-learning képzéseket és vesz részt konzulensként a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyen.



1. ábra A nem-inzulin antidiabetikumok hatástani csoportjai.

többsége hasonló vércukorszint-csökkentő hatással rendelkezik, a legtöbb szer 0,5–1%-kal képes csökkenteni a hemoglobin A1c (HbA1c) értéket, azonban kombinációban hatásuk összeadódik, így érhető el a szükséges HBA1c szint csökkenés [2,3].

Metformin

A terápia alappillérét szinte mindig a metformin jelenti, mivel az inzulinérzékenység javításával a betegség alapvető okát kezeli. További előnyös tulajdonságai, hogy nem okoz hipoglikémiát és nem növeli a testsúlyt, sőt a kezelés kis mértékű testsúlycsökkenést is eredményezhet. Hatásmechanizmusa nem pontosan ismert, de hatásában központi szerepet játszik a máj glukóz termelésének gátlása, mely 2. típusú diabétesz esetén jelentősen fokozódik az inzulin gátló hatásának csökkenése miatt. A glukoneogenetikus folyamatok gátlása révén a metformin csökkenti a máj cukorkibocsátását és annak következtében az emelkedett vércukorszintet [4].

Szintén a glukoneogenezis gátlása magyarázhatja a vegyület nagyon ritka, de életveszélyes mellékhatását, a tejsavas acidózist. Az oxigénhiányos metabolizmus során felhalmozódott tejsavat normál körülmények között a máj glukózzá alakítja vissza, ezt azonban a metformin gátolja. Egészséges vesefunkció mellett a tejsav általában gyorsan kiválasztódik a vizelettel, így acidózis nem alakul ki, csökkent veseműködés esetén viszont a tejsav felhalmozódása veszélyes mértékű lehet. Ezek ismeretében könnyen megérthető, hogy a metformin alkalmazásának legfőbb ellenjavallata a veseelégtelenség, illetve, hogy miért kell a szer használatát felfüggeszteni a vesefunkciót átmenetileg rontó CT kontrasztanyagok alkalmazása során. Maga a metformin is a vesén át ürül, így a hatóanyag felhalmozódása tovább fokozhatja a toxicitás kockázatát csökkent veseműködés mellett [5]. A metformin leggyakoribb mellékhatása a hasmenés, mely leginkább a terápia elején jelentkezik és legtöbbször, de nem minden esetben, néhány hét alatt megszűnik. A gasztrointesztinális mellékhatások csökkentésére lassú dózisemelés, osztott dózisok, étkezés közbeni-utáni bevétel, illetve nyújtott hatóanyag-felszabadulást biztosító gyógyszerforma ajánlható [6].

PPARγ agonisták: pioglitazon

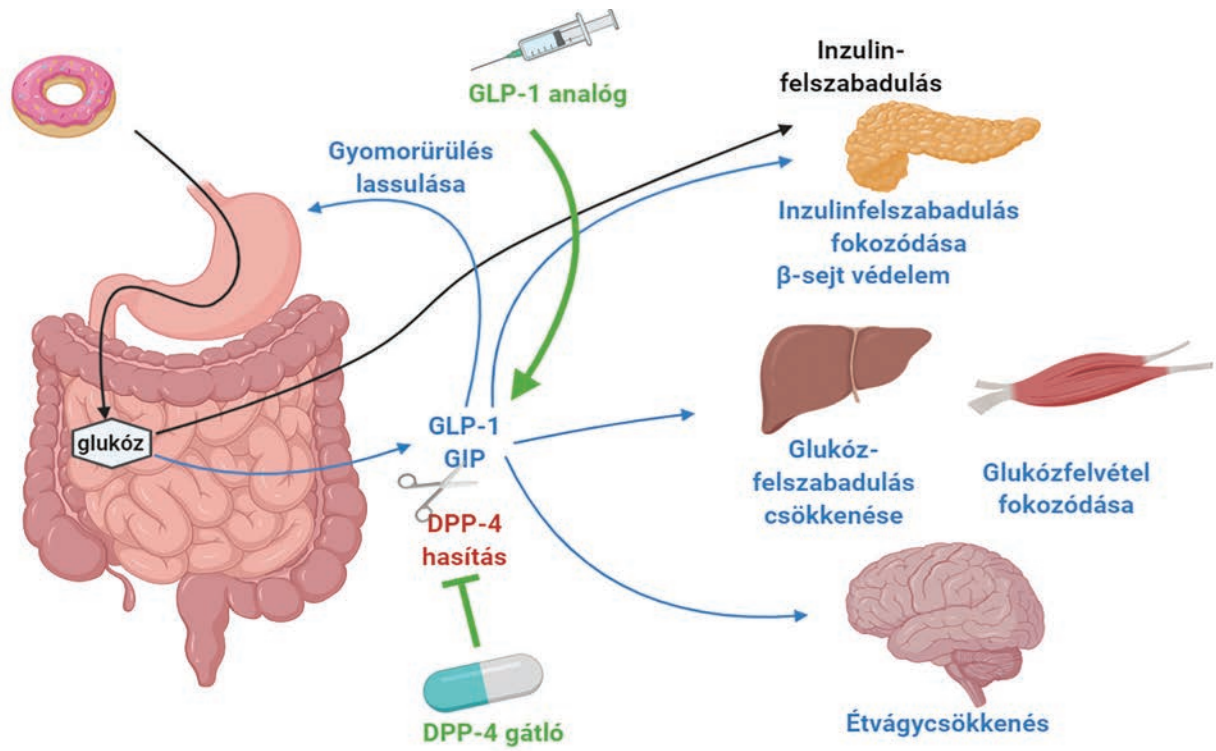
Az inzulinérzékenység fokozásával fejti ki hatását a pioglitazon is, mely a PPARγ agonistája. Ez a sejtmag receptor számos funkcióval rendelkezik, agonistája antidiabetikus hatását elsősorban a zsírszövetben fejti ki. Mint a zsírsejtek érésének központi regulátora, a PPARγ aktivációja fokozza azok glukóz felvételét és raktározását triglicerid formájában. Ezen túlmenően a receptor gyulladásgátló hatással is

rendelkezik, így csökken a zsírszövetben a gyulladásos citokinek termelődése, melyek központi szerepet játszanak az inzulinrezisztencia kialakulásában [7-9].

A PPARγ agonisták legjellegzetesebb mellékhatása az ödéma kialakulása, mely fokozott só- és vízvisszaszívás eredménye. Az emelkedett volumenterhelés különösen szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén bizonyult veszélyesnek. A folyadékretenció következtében megnövekedett kardiovaszkuláris kockázat miatt 2011-ben az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) visszavonta az addig kiterjedten használt rosiglitazon forgalomba hozatali engedélyét és szigorította a pioglitazon használatát is. A fokozott kardiovaszkuláris rizikó következtében ma a PPARγ agonista pioglitazon csak másodvonalbeli antidiabetikumnak számít [9,10].

Szulfanilureák és glinidek

Az inzulin elválasztást fokozó szerek prototípusát a szulfanilureák jelentik. Hatásuk alapja, hogy a hasnyálmirigy β-sejtjeiben gátolják az ATP-érzékeny kálium-csatornákat, ami a sejt depolarizációját és így, az inzulin felszabadulását eredményezi. Hasonló mechanizmus játszik szerepet az elfogyasztott táplálékban található cukor és más tápanyagok hatására kialakuló inzulinfelszabadulásban is. Hatásuk és mellékhatásaik hasonlóak az inzulinkezelés hatásaihoz. Nem megfelelően beállított terápia esetén hipoglikémiát okozhatnak és növelik a testsúlyt. Általánosságban nem befolyásolják a betegség hátterében álló inzulinrezisztenciát, sőt tartós alkalmazásuk gyorsíthatja a β-sejtek kimerülését, mely hatásvesztést, úgynevezett szulfanilurea toleranciát eredményez [11]. A ma használt szerek, mint a glimepirid és a gliclazid kicsit kedvezőbb hatásspektrummal rendelkeznek, extrapankreatikus hatásuk révén javíthatják az inzulinérzékenységet és a hatékonyságuk hosszabb távon is fennmarad. Mindkét készítmény hosszú hatástartammal rendelkezik, így naponta egyszer, reggel alkalmazva egész nap fokozzák az inzulinelválasztást [12]. Bár igen erőteljes vércukorszint-csökkentő hatással rendelkeznek, a mellékhatásaik és a hatásvesztés veszélye miatt egyre inkább háttérbe szorulnak az újabb, jobban tolerálható antidiabetikumok mögött [13].



2. ábra Az inkretin rendszer és gyógyszeres befolyásolásának legfontosabb hatásai. Az inkretin hormonok, mint a GLP-1 és a GIP a bélben termelődnek táplálkozást követően. Hatásukra fokozódik a glukóz indukálta inzulinfelszabadulás, javul az inzulin perifériás hatása, lassul a gyomorürülés és csökken az étvágy (kékkel jelölve). Az inkretin rendszer működése erősíthető exogén GLP-1 analógok parenterális adagolásával vagy az endogén hormonok bontásáért felelős DPP-4 enzim gátlóinak orális alkalmazásával (zölddel jelölve).

A szulfanilureákhoz hasonló mechanizmussal fokozzák az inzulin elválasztást a glinidek, mint a repaglinid és a nateglinid. A különbség a két gyógyszercsoport között a hatás kialakulásának sebességében és a hatástartamban keresendő. A glinidek gyors és rövid hatással rendelkeznek, így az étkezés utáni vércukorszint növekedést képesek hatékonyan mérsékelni, ugyanakkor hipoglikémia ritkábban alakul ki, kevésbé növelik a testsúlyt és kisebb a β-sejtek kimerülésének a kockázata is [12]. Kedvezőbb mellékhatásspektrumuk ellenére a glinidek alkalmazása Magyarországon nem terjedt el.

AZ INKRETIN RENDSZERRE HATÓ SZEREK

Az antidiabetikumok új generációjának első képviselői az inkretin rendszerre ható szerek. Az inkretin hormonok, mint a GLP-1 és a gasztrikus inhibitoros peptid (GIP), a bélrendszerben termelődnek étkezést követően és számos hatással rendelkeznek, melyet saját receptorukon kötődve fejtenek ki. Régen ismert tény, hogy a szájon át elfogyasztott glukóz sokkal jelentősebb inzulinelválasztást eredményez, mint ugyanaz a mennyiség intravénás adagolást követően. Ez részben az inkretin hatással magyarázható. A bélben az elfogyasztott glukóz és más táplálékok hatására felszabaduló inkretin hormonok kötődnek a β-sejteken található receptoraikhoz és felerősítik az inzulinelválasztást. Így első megközelítésben ezek a szerek is az inzulinszekréció fokozásával hatnak, ugyanakkor előnyük, hogy önmagukban nem indukálnak inzulinelválasztást, csak a glukóz és egyéb tápanyagok stimuláló hatását erősítik. A gyakorlatban ez jelentősen csökkenti a hipoglikémia kockázatát összevetve a szulfanilureákkal. További előnyük, hogy védő hatást fejtenek ki a β-sejtekre, így azok száma és működése kevésbé csökken, nem jellemző a hatásvesztés. Az inkretin hormonok hatása azonban sokkal komplexebb, így nem tekinthetjük ezeket a szereket egyszerű inzulinszekréció fokozónak. Perifériás hatásuk révén javítják az inzulinérzékenységet, csökkentik a gasztrointesztinális rendszer motilitását, mely lassítja a szénhidrátok felszívódását és teltségérzetet okozva csökkenti a táplálék felvételt. Ezt a hatást tovább fokozza, hogy a központi idegrendszerben étvágycsökkentő hatást fejtenek ki, így a betegség egyik legfontosabb rizikófaktorát, az elhízást is képesek mérsékelni (**2. ábra**). A vizsgálatok kimutatták, hogy 2. típusú diabéteszben csökken az inkretin hormonok elválasztása és hatása, így pótlásuk racionálisan megalapozott terápia lehet [14-15].

Az inkretin rendszer stimulálására két megközelítést is alkalmazhatunk, melyek részben eltérő hatást eredményeznek. Alkalmazhatunk exogén GLP-1 analógokat vagy felerősíthetjük az endogén inkretinek hatását a bontásukért felelős DPP-4 enzim gátlásával (**2. ábra**). Az analógok alkalmazásával az élettaninál jelentősen magasabb, úgynevezett farmakológiai koncentrációt és hatást lehet elérni, míg a DPP-4 gátlók csak a fiziológiás szinthez hasonló koncentrációt képesek helyreállítani. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a GLP-1 analógok hatékonyabb vércukor kontrollra lehetnek képesek, mint a DPP-4 gátlók. Méginkább szembetűnő a különbség a testsúlyra gyakorolt hatás tekintetében, a DPP-4 gátlókat testsúly semlegesnek tekintjük, vagyis nem okoznak szignifikáns mértékben se növekedést, se csökkenést. A GLP-1 analógok ugyanakkor dózisfüggő módon csökkentik a testsúlyt. Ez a hatás csak az élettanit erősen meghaladó koncentrációk esetén jelentős, az antidiabetikusnál magasabb dózisok szükségesek [16-18]. Az egyik GLP-1 analóg, a liraglutid esetén például külön készítményt törzskönyveztek a fogyás elősegítésére (Magyarországon nem elérhető), mely napi 3 mg hatóanyagot tartalmaz szemben az antidiabetikus 1,2–1,8 mg/nap dózissal [18].

Bár számos kedvező tulajdonsággal rendelkeznek, a GLP-1 analógok egy jelentős hátránya, hogy mint peptidek, parenterálisan adagolandók, ami a betegek számára kevésbé elfogadható. Alapvetően két vegyületből indultak ki a gyógyszerek fejlesztése során. Az exenatid a viperagyík *(Heloderma suspectum)* nyálából izolált peptid, míg a liraglutid a humán GLP-1 hormon módosított analógja. Mindkét peptid esetében hiányzik a DPP-4 enzim hasítási helye, így az endogén GLP-1-nél hosszabb hatástartammal rendelkeznek, de napi kétszer, illetve egyszer szubkután injekció formájában adagolandók. A kényelem növelésére különböző módosításokkal vagy speciális technológia alkalmazásával hatástartamuk jelentősen megnyújtható, így a dulaglutid, a semaglutid és az exenatid mikroszférák már heti egyszeri adagolást tesznek lehetővé [19]. A semaglutid esetében már klinikai fejlesztés alatt áll egy elfogadható biológiai értékesíthetőséget biztosító orális készítmény is, mely jelentős áttörést hozhat a GLP-1 analóg terápiában [20].

Mellékhatás tekintetében a GLP-1 analógok jól tolerálhatók, a hipoglikémia kockázata alacsony, mivel csak a glukóz indukálta inzulinelválasztást erősítik fel. Leggyakoribb mellékhatásuk a hányinger, hasmenés, mely a terápia elején gyakori, de néhány hét alatt

jelentősen csökken. Ritka, de veszélyes mellékhatásuk lehet az akut pankreatitisz, így erős hasi fájdalom, láz kialakulása esetén a beteget azonnal orvoshoz kell irányítani [16,17].

A GLP-1 analógok és a hosszú hatású inzulin készítmények fix kombinációja egy újszerű terápiás lehetőség az orális szerekkel már nem megfelelően kezelhető 2. típusú diabéteszes betegek esetén. A kombináció racionalitását az adja, hogy a bázis inzulin elsősorban az éhomi, a GLP-1 analóg pedig az étkezés utáni vércukorszintet csökkenti, így jól kiegészítik egymás hatását. A GLP-1 analógok kedvező mellékhatásspektruma a kombinációban is megmarad, képesek kivédeni az inzulin testsúlynövelő hatását alacsony hipoglikémia kockázat mellett [21].

A DPP-4 gátló gliptinek bár gyengébb hatással rendelkeznek, mint a GLP-1 analógok, de mivel orálisan alkalmazhatók igen elterjedt a használatuk. Elsősorban metforminnal kombinációban a terápia első vonalába tartoznak [22,23]. Igen jól tolerálható ez a gyógyszercsoport is, a hipoglikémia kockázata kicsi, a testsúlyt nem befolyásolják jelentős mértékben. A gasztrointesztinális mellékhatások ritkábbak, mint a GLP-1 gátlóknál, pankreatitisz előfordulását ezeknél a szereknél is jelentették. Érdekes mellékhatásuk, hogy növelik a felsőlégúti fertőzések kockázatát, mely az immunsejtek felszínén található DPP-4 enzim gátlásával magyarázható [23,24].

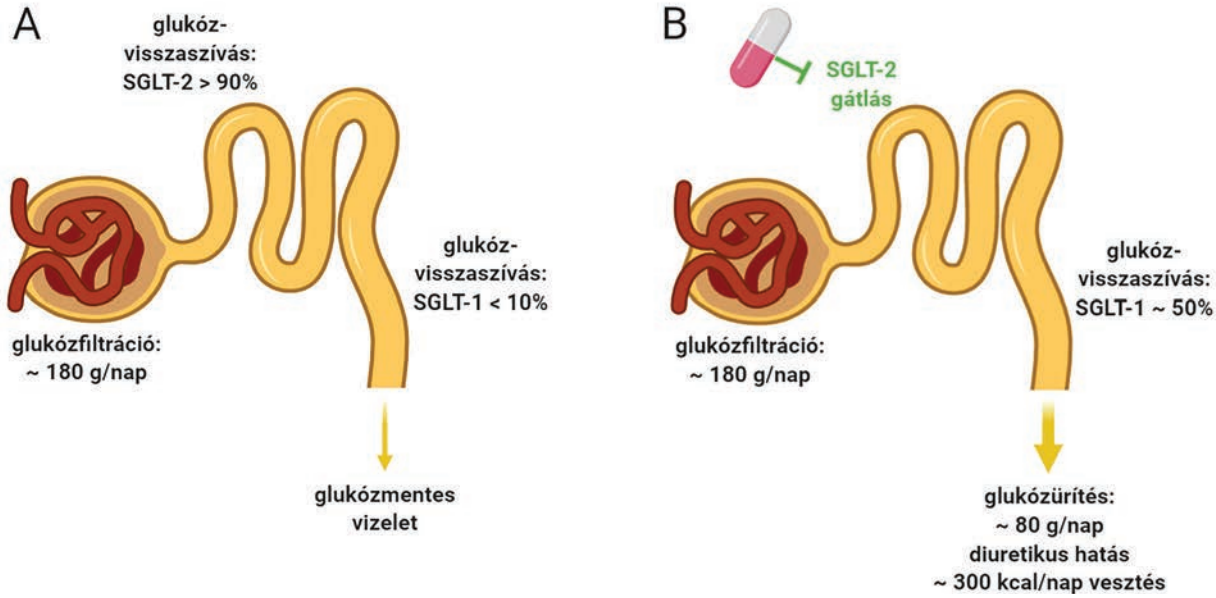
INZULINTÓL FÜGGETLEN HATÁSÚ ANTIDIABETIKUMOK

A nem-inzulin antidiabetikumok harmadik csoportjába azok a szerek tartoznak, melyek a hatásukat az inzulintól függetlenül fejtik ki. Ezek közvetlenül a vércukorszintre hatnak, így elméletileg nemcsak 2. típusú diabétesz kezelésére alkalmasak. Az empagliflozin hatékonyságát 1. típusú diabétesz esetén is igazolták, mely már engedélyezett indikációja a gyógyszernek [25,26].

Az α-glukozidáz gátló akarbóz már több évtizede elérhető és elsősorban a diabétesz korai szakaszának kezelésére használatos. Hatásának alapja, hogy a bélben gátolja a komplex szénhidrátok lebontását glukózzá és más monoszacharidokká, így lassítja azok felszívódását. Hatására az étkezés utáni vércukorszint emelkedés ellaposodik, vagyis kevesebb inzulin is elégséges annak kompenzálására. Bár hatása nagyon kedvező, kellemetlen mellékhatásai korlátozzák széleskörű alkalmazását. A szénhidrátok bontásának lassulása miatt azok elérhetik a vastagbelet, ahol a bélbaktériumok hatására fermentálódnak, mely gáz képződésével jár, így puffadást, flatulenciát és görcsös hasmenést okozhat [27].

SGLT-2 GÁTLÓK

Az orális antidiabetikumok legújabb csoportja a glukóz vizelettel való ürülését fokozó SGLT-2 gátlók csoportja. A glukóz felszívódásában és visszaszívódásában két nátriumhoz kapcsolt aktív glukóz transzporter vesz részt. Az SGLT-1 a bélben felel a glukóz felszívódásáért, de megtalálható a vese tubulusaiban is. Az SGLT-2 a vese proximális tubulusaiban expresszálódik és a kifiltrált glukóz visszaszívásáért felel [28]. Mivel korábban az akarbóz példáján láthattuk, hogy a cukor bélből történő felszívódásának már kis mértékű gátlása is kellemetlen hasi tünetekkel jár, terápiás szempontból a csak a vesében megtalálható SGLT-2 gátlása lehet értékes. Élettani körülmények között a filtrációval ürülő glukóz majdnem teljes mértékben visszaszívódik a proximális tubulusok elején az SGLT-2 transzporterek segítségével és csak néhány százaléka éri el a SGLT-1 transzportereket a proximális tubulus végén. Hiperglikémia esetén a transzporter rendszer körülbelül 11 mM vércukorszintnél kezd telítődni, ami *glucosuria* kialakulásához vezet. Az SGLT-2 transzporterek gátlása esetén jelentősen csökken a glukózvisszaszívó kapacitás, ami kihasználható a vércukorszint csökkentésére. Bár normál körülmények között az SGLT-2 felelős a glukózvisszaszívás túlnyomó többségéért, a transzporter gátlása esetén az SGLT-1 részeben kompenzálni képes a gátlást, így csak a filtrálódott glukóz harmada-fele kerül ténylegesen a vizeletbe, mely napi mintegy 80 g cukor ürítését eredményezi (**3. ábra**) [28,29]. Az SGLT-2 gátlók az inzulinszekréciótól függetlenül csökkentik mind az éhomi, mind az étkezés utáni vércukorszintet. Mivel a glukózürítés nátrium- és vízürítéssel is társul, diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatással is rendelkeznek. A vizelettel történő cukorvesztés kalória vesztést is eredményez, ami testsúlycsökkenéshez és a triglicerid szint mérséklődéséhez vezet [29,30]. Mindezen hatások alapján az SGLT-2 gátlók különösen magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegeknek lehetnek előnyösek. Ezen kedvező hatásokat klinikai vizsgálatok is alátámasztják, az SGLT-2 gátlót szedő betegek esetében csökkent a szív-érrendszeri események, köztük a szívelégtelenséggel összefüggő történések gyakorisága [29,30]. Mivel hatásuk független az inzulintól 1. tí-



3. ábra A vesében kiflitrálódott glukóz visszaszívásáért többségében az SGLT-2 transzporter felelős (A). A transzporter gyógyszeres gátlása az SGLT-1 jelentőségének kompenzatórikus fokozódásával jár, mely azonban nem képes a teljes filtrált glukóz visszaszívására. Kb. napi 80 g glukóz ürítése érhető el, melyet nátrium és víz ürítése, illetve kalóriavesztés is kísér (B)

pusú diabétesz esetén is csökkentik a vércukorszintet és az empagliflozint törzskönyvezték is annak kiegészítő kezelésére [25,26].

Mivel az SGLT-2 gátlók hatásukat elsődlegesen a vesére fejtik ki, mellékhatásaik többsége is ehhez a szervhez köthető. A kedvező hatásaik csak megtartott vesefunkció esetén alakulnak ki, így alkalmazásuk vesebetegségben nem javasolt. Mivel hatásukat jelentős ozmotikus diurézis kíséri a hirtelen volumencsökkenés elkerülésére bőséges folyadékbevitel javasolt, különösen a terápia kezdetén, illetve idősebb, kiszáradásra hajlamos betegek esetén. Leggyakrabban a húgyúti és nőgyógyászati fertőzések gyakoriságának enyhe növekedéséről számoltak be SGLT-2 gátlót szedő betegeknél, melynek magyarázata lehet a vizelet magas glukóztartalma. A lipidprofilra kedvező és kedvezőtlen hatásokat is gyakorolnak, így a trigliceridszint csökkentése mellett enyhén emelik az LDL-koleszterinszintet, melyre figyelemmel kell lenni. Ritkán ketoacidózis kialakulását is jelentették SGLT-2 gátló kezelés során, melynek mechanizmusa, gyakorisága és kockázati tényezői még nem pontosan ismertek [31].

ZÁRSZÓ

Összességében elmondható, hogy az utóbbi évtized jelentős eredményeket hozott az antidiabetikumok területén. Új gyógyszercsoportok jelentek meg, melyek több esetben is átvették a régebbi szerek helyét a terápiában. A 2. típusú diabétesz első választandó gyógyszere továbbra is a metformin, mely, ha nem áll fenn kontraindikáció, elsősorban veseelégtelenség vagy intolerancia, mindig, még inzulinkezelés mellett is alkalmazandó. Amennyiben önmagában nem elegendő a megfelelő vércukor kontrollhoz, második, esetleg harmadik szer kombinációja ajánlható. Az új szerek közül a DPP-4 gátlók jó tolerálhatóságuk miatt gyorsan népszerűvé váltak. Az SGLT-2 gátlók elsősorban akkor előnyösek, ha a betegnek kardiovaszkuláris társbetegségei is vannak, illetve jelentősebb testsúlycsökkentés szükséges. A GLP-1 analógok, mint parenterálisan alkalmazandó szerek a súlyosabb, orális kezeléssel már nem karbantartható betegeknél kerülnek előtérbe és jól kombinálhatók bázis inzulinokkal [32,33]. Az új gyógyszercsoportok – bár önmagukban nem feltétlenül hatékonyabbak a régebben elérhetőknél – speciális tulajdonságaik révén a terápia a betegek egyéni igényeihez igazítható. Tervezett kombinációk alkalmazásával a szükséges vércukorszint-csökkentő hatás alacsony mellékhatás kockázat mellett vált elérhetővé.

Irodalom

1. Brunton S. Pathophysiology of type 2 diabetes: The evolution of our understanding. J Fam Pract. 2016;65:0416. – **2.** Yu C. G., Fu Y, Fang Y, et al. Fighting type-2 diabetes: Present and future perspectives. Curr Med Chem. 2019;26:1891-907. – **3.** Maruthur NM, Tseng E, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med.

2016;164:740-51. – **4.** Foretz M, Guigas B, Viollet B: Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019;5:569-89. – **5.** DeFronzo R, Fleming GA, et al. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016;65:20-9. – **6.** Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. Diabetes Obes Metab. 2017;19:473-81. – **7.** Tyagi S, Gupta P, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. J Adv Pharm Technol Res. 2011;2:236-40. – **8.** Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. Eur J Med Chem. 2019;166:502-13. – **9.** Nanjan MJ, Mohammed M, et al. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. Bioorg Chem. 2018;77:548-67. – **10.** Goltsman I, Khoury EE, et al. Does thiazolidinedione therapy exacerbate fluid retention in congestive heart failure? Pharmacol Ther. 2016;168:75-97. – **11.** Kalra S, Madhu SV, Bajaj S. Sulfonylureas: Assets in the past, present and future. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19:314-16. – **12.** Lv W, Wang X, et al. Mechanisms and characteristics of sulfonylureas and glinides. Curr Top Med Chem. 2020;20:37-56. – **13.** Webb DR, Davies MJ, et al. The right place for sulphonylureas today. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107836. – **14.** Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. Diabetes Obes Metab. 2018;20:5-21. – **15.** Sharma D, Verma S, et al. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. Biomed Pharmacother. 2018;108:952-62. – **16.** Htike ZZ, Zaccardi F, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. Diabetes Obes Metab. 2017;19:524-36. – **17.** Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20:22-33. – **18.** Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. Drug Des Devel Ther. 2015;9:1867-75. – **19.** Cheang JY, Moyle PM. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-based therapeutics: Current status and future opportunities beyond type 2 diabetes. ChemMedChem. 2018;13:662-71. – **20.** Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2019;20:133-41. – **21.** Baruah MP, Kalra S. The novel use of GLP-1 analogue and insulin combination in type 2 diabetes mellitus. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2012;6:129-35. – **22.** Cahn A, Cernea S, Raz I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Expert Opin Emerg Drugs. 2016;21:409-19. – **23.** Lamos EM, Hedrington M, Davis SN. An update on the safety and efficacy of oral antidiabetic drugs: DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors. Expert Opin Drug Saf. 2019;18:691-701. – **24.** Scheen AJ. The safety of gliptins: updated data in 2018. Expert Opin Drug Saf. 2018;17:387-405. – **25.** Lu J, Tang L, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors in addition to insulin therapy on glucose control and safety outcomes in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35:e3169. – **26.** Mathieu C, Van Den Mooter L, Eeckhout B. Empagliflozin in type 1 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:1555-61. – **27.** DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. Open Heart. 2015;2:e000327. – **28.** Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. Diabetologia. 2018;61:2079-86. – **29.** Aftab S, Vetrivel Suresh R. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors: Benefits in diabetics with cardiovascular disease. Cureus. 2020;12:e10783. – **30.** Tentolouris A, Vlachakis P, et al. SGLT2 inhibitors: A review of their antidiabetic and cardioprotective effects. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:2965. – **31.** Singh M, Kumar A. Risks associated with SGLT2 inhibitors: An overview. Curr Drug Saf. 2018;13:84-91. – **32.** Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2 and DPP-4 inhibitors as a second line therapy. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34:e2981. – **33.** Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. Circ Res. 2018;122:1439-59.

TÁBI T: ***Most important pharmacological properties of non-insulin antidiabetic drugs***

Over the last decade there was a significant improvement in the field of non-insulin antidiabetics. New drug classes have been developed that now considerably displace older ones due to their advantage. Metformin is still the first-choice antidiabetic. If it is unable to normalize blood glucose level by itself, combination therapy is necessary. Drugs acting on incretin system primarily enhance the glucose induced insulin release but also improve insulin sensitivity reduce gastric emptying and appetite. SGLT-2 inhibitors interfere with glucose resorption thus reduce blood glucose level in an insulin independent way. They also have diuretic, antihypertensive and body weight reducing effect. They are most beneficial in patients with high cardiovascular risk.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
tabi.tamas@pharma.semmelweis-univ.hu

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatók

Szente Lajos*, Szejtli Gabriella, Sohajda Tamás, Puskás István

Ciklodextrinek a koronavírus elleni küzdelemben:
segédanyag és hatóanyag

A ciklodextrinek gyógyszeripari alkalmazása széles körben ismert. Oldékonyságfokozó, stabilizáló segédanyagként általánosan használtak. Az utóbbi években egyre több ismeret gyűlt össze arról, hogy ezek a szénhidrátok – bizonyos körülmények között – önmagukban is mutatnak biológiai hatásokat. A jelen közlemény bemutatja, hogy a szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD) segédanyagként milyen szerepet játszik a remdesivir antivirális hatóanyagot tartalmazó infúziós készítmény előállításában. Kiderül, hogy egy hazai kis vállalat terméke miként járulhat hozzá a koronavírus elleni globális küzdelemhez. A dolgozat második felében arról is beszámolunk, hogy a ciklodextrinek önmagukban milyen figyelemreméltó antivirális hatást mutatnak, és e hatások hátterében milyen molekuláris mechanizmusok állnak.

BEVEZETÉS

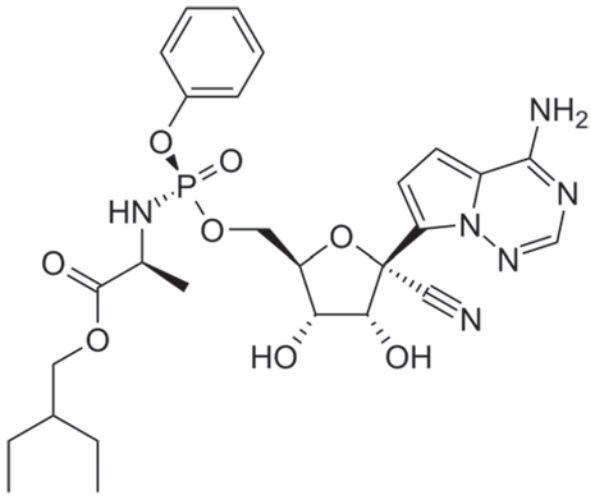
A ciklodextrin-származékok oldékonyságfokozó hatásának gyógyszeripari felhasználására ma már számos, piacon levő készítmény szolgálhat példaként [1,2]. A fokozott vízoldékonyságú ciklodextrin származékok közül sikerrel alkalmazzák a béta-ciklodextrin metilezett, hidroxipropilezett- és szulfobutilezett származékait lipofil sajátságú hatóanyagok vízoldékonyságának fokozására. Ezek a segédanyagok többnyire amorf, sok-komponensű, bonyolult izomerek keverékei. Sem maguk, sem vízoldható zárványkomplexeik nem kristályosodnak, parenterális alkalmazásuk biztonságos, a metilezett származék kivételével, még magasabb dózisban is jól tolerálhatók [3]. Közleményünkben e kémiailag módosított ciklodextrinek koronavírus elleni küzdelemben betöltött kettős funkciójáról – a segédanyaként és a hatóanyagként történő alkalmazásról – számolunk be.

A SZULFOBUTILÉTER-BÉTA-CIKLODEXTRIN EGY KORONAVÍRUS ELLENES SZER SEGÉDANYAGA

A remdesivir hatóanyagot (**1. ábra**) a Gilead Sciences cég fedezte fel és fejlesztette, eredetileg Hepatitis C és Ebola fertőzések kezelésére [4]. A hatóanyagot tartalmazó Veklury™ injekciós készítményt a SARS-CoV-2 koronavírus fertőzések kezelésére engedélyezte a hatóság [5]. A remdesivir egy foszforoamidát

Szente Lajos vegyész (ELTE, 1975), az MTA doktora (2004), a CycloLab Kft. társalapítója, a ciklodextrin technológia nemzetközileg elismert úttörője. *Szejtli József* vezetésével a Chinoin Gyógyszergyárban, az akkor induló ciklodextrin kutatásban kezdett dolgozni. 1981–1982-ig az Egyesült Államokban az NIH Makromolekuláris kémiai osztályán dolgozik. Ekkor állítják elő és fejlesztik *Josef Pitha* vezetésével az azóta az USA és EU Gyógyszerkönyvben is hivatalos, 2-hidroxi-propil-béta-ciklodextrin gyógyszer-segédanyagot, mely több engedélyezett parenterális gyógyszer segédanyaga – ugyanez az anyag 2012 óta *orphan drug* egy gyógyíthatalan betegség terápiájában. 1989–2003 között a Cyclolab Kft. társalapítója és kutatási-fejlesztési igazgatója, 2003–2018-ig ügyvezető igazgatója. 260 tudományos közlemény, 12 könyvfejezet, egy könyv, és 95 nemzetközi konferencia előadás szerzője, illetve társszerzője. Közleményeire több mint 8500 független hivatkozás történt. H-indexe: 43. Emellett 45 találmány illetve szabadalom feltalálója. Elsimerései: *Gábor Dénes-díj* (2018) és az Amerikai Kémiai Társaság *Derek Horton-díja* az ipari szénhidrát-kémiai kutatásaiért (2018).

elővegyület (*prodrug*), melynek hatékony, aktív formája – egy trifoszfát származék – a sejten belül két enzimkatalizálta átalakulást követően képződik. A remdesivir kémiai szintézise meglehetősen bonyolult, soklépéses, nagy szakértelmet igénylő, veszélyes kémia. A vegyületben 6 királis centrum található, és a hatóanyagot tiszta izomer formában használják. Így végső tisztítása is különleges, az izomertiszta termé-



1. ábra Az antivirális remdesivir hatóanyag szerkezete

ket – többek között – királis állófázisú preparatív kromatográfia segítségével nyerik [6].

A remdesivir fomulációs igénye nagy, mert vízben rosszul oldódik, és viszonylag nagy dózisban kell alkalmazni. További nehézség, hogy a szer szájon át nem adható, mert a májban történő metabolizálódással inaktív termékekké alakul. A remdesivir készítményt emiatt kizárólag parenterális úton, intravénás infúzióban alkalmazzák. A prodrug aktiválódása a trifoszfát aktív metabolittá, sejten belül, egy észterázés egy kináz enzim hatására történik. A képződött trifoszfát egy adenozin nukleotid-analóg, amely a vírus RNS polimeráz működésében okoz zavart, így a vírus örökítőanyag termelődése jelentősen csökken [7].

A remdesivir csekély vízoldékonysága miatt injekciós formulációk csak oldékonyságfokozó segédanyagok alkalmazásával állíthatók elő. Az eredeti fejlesztő felületaktív adalékok, polimerek alkalmazása mellett ciklodextrinekkel is megkísérelte a remdesivir vízoldékonyságát növelni [8]. Az **I. táblázat** adataiból látható, hogy – noha a detergens és a polimer is jelentősen fokozták a hatóanyag vízoldékonyságát – a magas dózis miatt ezek teljesítménye kevés volt egy stabil infúziós készítmény fejlesztéséhez. A 20%-os szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD) oldatban elért 300-szoros oldékonyságfokozás már lehetővé tette egy stabilis, vizes remdesivir infúziós oldat előállítását. Az oldékonysági eredményekből a fejlesztés során az alábbi optimalizált összetételek alakultak, és a Gilead kétféle remdesivir készítményt, egy szilárd liofilizált port és egy csak hígítást igénylő oldatot fejlesztett. Mindkét termék kétkomponensű, abban a hatóanyagon kívül csak az oldékonyságfokozó segédanyag szerepel. A kereskedelmi Gilead termékek összetétele:

I. táblázat A remdesivir oldékonysága vízben szobahőmérsékleten [3]

Adalékok	Remdesivir oldékonyság (mg/ml)	Oldékonyság fokozás
–	0,028	–
20% Tween 80	4,0	140 x
20% PEG 400	3,3	120 x
20% SBECD	8,5	300 x

– **Veklury™ injekciós liofilizátum:** 100 mg remdesivir mellett 3 g SBECD-t tartalmaz
– **Veklury™ injekciós oldat:** 100 mg/20 mL (5 mg/mL) remdesivir, mely 6 g SBECD-t tartalmaz

A fenti termékekben további inaktív alkotók az injekcióhoz való víz, a pH állítására szolgáló nátrium hidroxid és sósav.

A Veklury™ liofilizált szilárd por készítmény összetétele: 3,23% remdesivir, 96,77% SBECD, melyből az következik, hogy a remdesivir tartalmú készítmények gyártása számottevő mennyiségű SBECD segédanyagot igényel. Amint 2020 márciusában kiderült, hogy a remdesivir az egyik leghatékonyabb SARS-CoV-2 vírus ellenes szer, és az FDA május elején vészhelyzeti használati engedélyt is adott a Veklury™ készítményre, a Gileadnak rövid időn belül, nagy mennyiségben volt szüksége SBECD segédanyagra a készítmények folyamatos gyártásához.

HOGY KERÜLT A CYCLOLAB A REMDESIVIR-TÉMÁVAL ÉS A GILEADDAL KAPCSOLATBA?

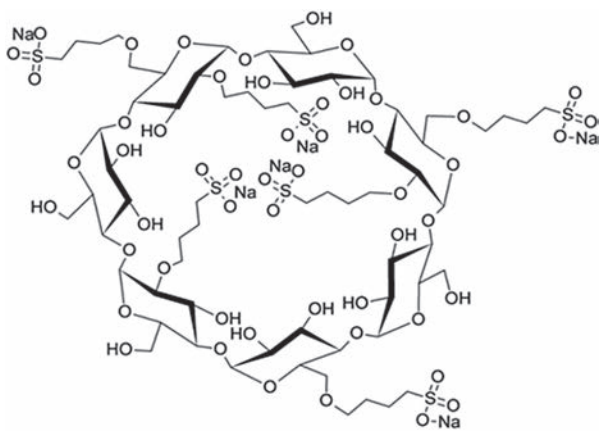
A Gilead számára is ismert volt, hogy az SBECD parenterális oldékonyságfokozó segédanyag generikus változatát CycloLab Kft., Dexolve™ védjegyezett néven már 10 éve, szabadalommal védett, saját eljárással gyártotta [9]. A magyar Dexolve™ segédanyagot tartalmazó generikus vorikonazol injekciós késztítményt a Sandoz az USA-ban sikerrel forgalmazza. Az amerikai és a kanadai hatósághoz benyújtott törzskönyvi dokumentumunk (*excipiens DMF*) alapján cGMP irányelvek és minőségbiztosítás mellett, egyre növekvő mennyiségben, évi tíz tonnás tételben gyárt a CycloLab SBECD segédanyagot. 2020-ban már a 250 feletti gyártási tételt is túlléptük, a segédanyag folyamatos gyártása biztosított.

A SBECD SEGÉDANYAG SZEREPE A REMDESIVIR FORMULÁZÁSÁBAN

Szerkezeti kémiai megfontolásokkal magyarázható, hogy miért különösen alkalmas az SBECD a remdesivir formulázására, oldékonyságának fokozására. Fontos felismerni, hogy ezt a segédanyagot alkotó számos, különféle mértékben és pozicióban szulfobutilezett béta-ciklodextrinek (izomerek keveréke) olyan nano-üregek, melyek mindkét irányban a szubsztituensek által megnyújtott makrogyűrűk (**2. ábra**). Ez nagymértékű molekuláris borítottságot, hidrofil „burkolatot" biztosít a lipofil remdesivir hatóanyag számára, hogyha a hatóanyag az SBECD-vel komplexet képez.

A ciklodextrin cilinder mindkét oldali molekuláris üregbejáratát „díszítő" anionos szulfobutil csoportok a zárványkomplex-képzés mellett, elektrosztatikus, sószerű kölcsönhatással tovább fokozzák a remdesivir ciklodextrin nem-kovalens kapcsolat erősségét. A remdesivir molekulában több olyan nitrogénatom található, melyekkel, a pH-tól függő módon sószerű, elektrosztatikus kölcsönhatás kialakulása a ciklodextrin peremen lehetséges.

A fenti szerkezeti okok mellett a használhatóságban az is szerepet játszik, hogy a segédanyag biztonságos, nem-toxikus szénhidrát. Az SBECD parenterálisan igen jól tolerálható, sem önmagában, sem a hatónyagokkal képzett komplexek formájában nem aggregálódik és kristályosodik vizes oldatban. További előnyt jelentett a Veklury™ készítmény gyors engedélyezésénél a segédanyag kedvező hatósági előélete, hiszen mára már egy tucat engedélyezett parenterális gyógyszer segédanyagaként szerepel. A Gilead gyógyszergyár ezen megfontolások alapján fejlesztette és engedélyeztette a koronavírus ellen a remdesivir-tartalmú Veklury™ készítményét.



2. ábra 6 szubsztituenst tartalmazó szulfobutiléter-béta-ciklodextrin molekula sematikus szerkezete

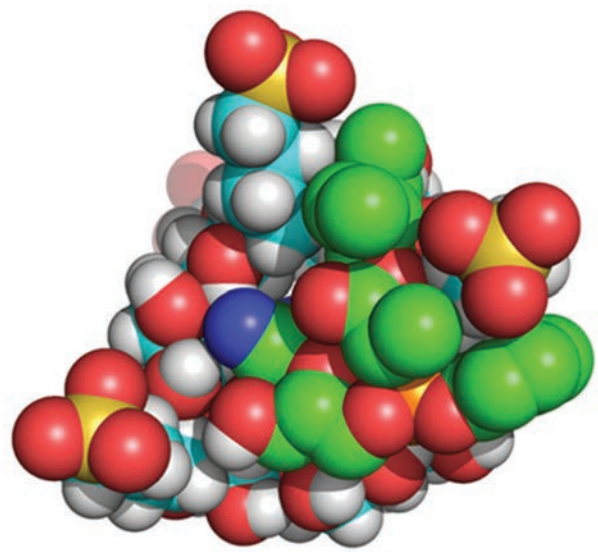
A REMDESIVIR-SBECD KÖLCSÖNHATÁS MOLEKULÁRIS SZINTEN: ELEKTROSZTATIKUSAN ERŐSÍTETT GAZDA-VENDÉG TÍPUSÚ KOMPLEXKÉPZŐDÉS

A számítógépes modellezés és dokkolási közelítéssel igazolható, hogy a remdesivir molekula optimális térkitöltéssel ül be a ciklodextrin-származék apoláris üregébe. A számított dokkolási energia (-6,7 kcal/mol) viszonylag erős gazda-vendég típusú kölcsönhatásra utal. A komplexképzés módjáról a modellezés azt sugallja, hogy a nemionizált formájú remdesivir az amino-pirrolo-triazin gyűrű részével illeszkedik az SBECD-be apoláris-apoláris kölcsönhatással (**3. ábra**).

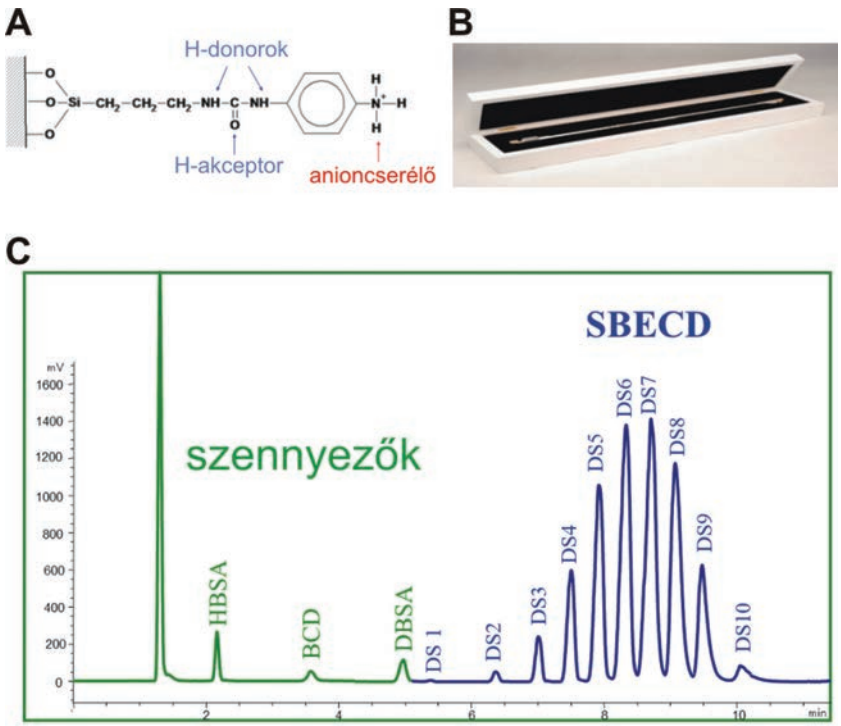
EGY KIS VÁLLALAT NAGY PROJEKTJE

Felmerül a kérdés, hogy miként volt képes a CycloLab a hirtelen támadt óriási mennyiségű segédanyagigényt rövid időn belül a megkívánt minőségben kielégíteni?

A generikus SBECD fejlesztése vállalatunknál 2010-ben kezdődött. Zavaros és szabadalmakkal zsúfolt iparjogi környezetben, megbízói kérésre kezdtünk a segédanyag generikus változatának fejlesztésébe azzal a céllal, hogy szabadalmilag független,



3. ábra A remdesivir-SBECD komplex optimalizált szerkezete a számítógépes modellezés alapján (forrás: *Hazai Eszter*, Virtua Drug)



4.ábra (A) A szulfobutiléter-béta-ciklodextrinre optimalizált szlikagél borítás sematikus szerkezete és (B) az ezt tartalmazó CD-Screen™ oszlop, valamint (C) a Dexolve™ segédanyag HPLC kromatogrammja (kék) és szennyezőinek kimutatása (zöld)

analitikai eljárást, és kromatográfiás eszközt is. A módszer egy különleges, affinitás-kromatográfiaszerű eljárás. Egy, az anionos ciklodextrinszármazékra optimalizált szerkezetű szilikagél állófázison végzett egyetlen HPLC kromatográfiás lépésben történik a segédanyag-összetétel eloszlásának és a szintézis során keletkező szennyezőknek a kimutatása is. Ezt az analitikai eljárást az Európai gyógyszerfelügyelet elfogadta és ma ez a kromatográfiás módszer hivatalos a ciklodextrin segédanyag és az azt tartalmazó készítmények minősítésére. A **4. ábrán** a kromatográfiás állófázis szerkezete, ezt a töltetet tartalmazó kereskedelmi oszlop és a módszerrel jellemzett Dexolve™ termék kromatogrammja látható.

CIKLODEXTRINEK MINT ANTIVIRÁLIS HATÓANYAGOK

ipari méretekben történő gyártást valósítsunk meg. A segédanyag parenterális célú alkalmazása különleges kémiai és mikrobiológiai tisztasági követelményeket támasztott. A ciklodextrin technológiában szerzett sok évtizedes tapasztalatok birtokában rövid időn belül sikerült szabadalommal védett eljárást kidolgozni a generikus SBECD segédanyag (Dexolve™) hazai gyártására [8]. Az új eljárásban a szubsztitúciós reakció során a maradék toxikus alkilező szer eltávolítására kompetitív zárványkomplex-képzést alkalmazunk, amely a tisztítási eljárást gyorsítja, egyszerűsíti. A kis molekulatömegű, ionos szennyezők eltávolítására ioncserés technikát dolgoztunk ki, ami a gyártással járó környezetterhelést és az előállítás költségeit jelentősen csökkenti. Ma a CycloLab – cGMP körülmények között – folyamatos üzemben, évi 10-12 tonnás szinten biztosítja a Dexolve™ segédanyag elérhetőségét.

MAGYAR TERMÉK, MAGYAR ANALITIKAI MÓDSZERREL JELLEMEZVE

A Dexolve™ ipari gyártása mellett a CycloLab a hazai Chiroquest és a Biosoldex Kft.-vel együttműködve dolgozta ki a segédanyag minősítéséhez szükséges

2020-ban, mintegy 480 cikk és több, mint 60 szabadalom ismerteti egyes ciklodextrinek különféle vírusok ellen észlelt hatását. Ezekben az esetekben a ciklodextrinek önmagukban fejtenek ki olyan közvetlen vagy közvetett hatást, ami a vírusok terjedését, fertőzőképességét és sokszorozódását gátolja. Mindegyik hatás a ciklodextrinek és lipofil anyagok közötti komplexképződéssel függ össze. A felismert hatások hátterében többnyire biológiailag aktív lipidek ciklodextrinek általi mobilizálása vagy immobilizálása áll. Az egyik általánosan elfogadott nézet szerint vírusok fertőzőképessége a gazdasejt membrán aktuális lipid-státuszától is függ. Számos kutatási eredmény igazolta, hogy a koleszterin- és foszfolipidgazdag lipid tutajok (*lipid rafts*) fontos szerepet töltenek be a vírusok és a gazdasejtek találkozásában és a vírus sikeres sejtfelszíni megtapadásában [10-13]. A megtámadott gazdasejt membránjából történő koleszterin kivonás jelentősen csökkenti a vírus sikeres „landolását" a sejtfelszínen. Ezt már 2008-ban, éppen a SARS koronavírus fertőzőképességét vizsgálva figyelték meg, és igazolták, hogy a vírus tüskefehérje és a gazdasejt ACE-2 receptora közötti kölcsönhatást gátolja a koleszterin kivonás, sejtes tesztrendszerben [14]. Ebben a kísérletben a leghatékonyabb koleszterin komplexáló metil-béta-ciklodextrin

hatását igazolták a SARS-CoV fertőzőképességére *in vitro*. Azt is sikerült igazolni, hogy a vírus fertőzőképesség-csökkenése a membrán koleszterin kivonásával függ össze, ha ugyanis a koleszterint visszatöltötték a sejtekbe, a vírus fertőzőképesség helyre állt.

Szintén a ciklodextrin-lipid kölcsönhatás játszik szerepet akkor, amikor a ciklodextrin a vírusburkolat lipidjeinek mobilizálásával, kivonásával, magát a vírust gyengíti, illetve pusztítja el [15].

A fenti koleszterin- és lipid-mobilizálási mechanizmusoktól eltérő hatást ismertek fel a szulfatált ciklodextrin észter- és éterszármazékokkal kapcsolatban. 2020 januárjában, egy svájci kutatócsoport közölt bíztató *in vitro* eredményeket C11 alkil- és a C7 alkil- szulfatált ciklodextrinek koronavírus-ellenes hatásáról, ahol a hatásért a vírusfelszíni fehérjék és a szulfatált szénhidrátszármazék közötti kölcsönhatást tették felelőssé [16]. Ez a hatás olyan ígéretes és meggyőző volt, hogy ezen ciklodextrin származékok antivirális szerként történő fejlesztésére külön vállalkozást alapítottak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Megfelelően megválasztott ciklodextrinek a vírusok elleni küzdelemben segédanyag és hatóanyag funkciókat is betölthetnek. Az eddigi kutatások szerint a három leghasználhatóbb ciklodextrin-féleség mindegyike a héttagú, ciklomalto-heptaózok közé tartozik. Ezek: *(1)* az SBECD/Dexolve™, mint *segédanyag* (megvalósult a Veklury™ termékben); *(2)* 2-hidroxipropil-béta-CD, mint *segéd- és hatóanyag* (fejlesztési fázisban); *(3)* metil-béta-CD, mint *hatóanyag* (fejlesztési fázisban).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki a CylcloLab egykori és jelen munkatársainak, akik nélkül a Dexolve™ gyártása nem valósulhatott volna meg: *Jicsinszky László, Iványi Róbert, Milo Malanga, Bálint Mihály* (szintetikusok), *Szemán Julianna, Csabai Kati, Varga Erzsébet, Balogh Klára, Benkovics Gábor* (analitikusok), *Puskás István, Fülöp Zoltán* (gyógyszertechnológusok), *Szejtli Gabriella, Németh István, Tóth Csaba* (üzemi technológusok), *Király József, Urai Ákos, Vargadi Tamás, Szőcs Levente* (minőség ellenőrzés és biztosítás), *Sohajda Tamás*, *Szejtli Gabriella*, *Szilágyi Erzsébet*, (téma management), *Herczku Györgyi*, *Vincze Zita*, (kereskedelem, szállítás).

Irodalom

1. Szejtli J. Cyclodextrin Technology, Dordrecht: Kluwer Academic. Publ.; 1988. – **2.** Szente L, Szejtli J. Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development, Adv. Drug Delivery Rev. 1999;36:17-28. – **3.** Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. Toxicol Pathol. 2008;36:30-42. – **4.** Siegel D, Hui HC, et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo[2,1-f] [triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of ebola and emerging viruses. J Med Chem. 2017;60:1648-61. – **5.** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf – **6.** Guo WG. Significance of HPLC in the development and production of the antiviral drug remdesivir. [Applications note] (2020) https://phenomenex.blob.core.windows.net/documents/1e92d611-4422-492b-bae9-696aa40a164b.pdf – **7.** Jorgensen SCJ, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: review of pharmacology, pre-clinical data, and emerging clinical experience for COVID-19. Pharmacotherapy. 2020;40:659-71. – **8.** Grein J, Ohmagari N, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:2327-36. – **9.** Eljárás gyógyszer adalékanyag minőségű szulfobutilezett cikodextrin gyártására. HU 228817. (2009.04.25) – **10.** Keller P, Simons K. Cholesterol is required for surface transport of influenza virus hemagglutinin. J Cell Biol. 1998;140:1357-67. – **11.** Liao Z, Cimakasky LM, et al. Lipid rafts and HIV pathogenesis: host membrane cholesterol is required for infection by HIV type 1. AIDS Res Hum Retroviruses. 2001;17:1009-19. – **12.** Li GM, Li YG, et al. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. Microbes Infect. 2007;9:96-102. – **13.** Carro AC, Damonte EB. Requirement of cholesterol in the viral envelope for dengue virus infection. Virus Res. 2013;174:78-87. – **14.** Glende J, Schwegmann-Wessels C, et al. Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. Virology. 2008;381:215-21. – **15.** Tang Y, George A, et al. Cholesterol depletion inactivates XMRV and leads to viral envelope protein release from virions: evidence for role of cholesterol in XMRV infection. PLoS One. 2012;7(10):e48013. – **16.** Jones ST, Cagno V, et al. Modified cyclodextrins as broad-spectrum antivirals. Sci Adv. 2020;6(5):eaax9318.

Szente L, Szejtli G, Sohajda T, Puskás I: ***Cyclodextrins in dual function against coronavirus: excipients and pharmaceutical actives***

The present paper reports on the dual role that cyclodextrins (CDs) can play in the battle against viral infections. Chemically modified CDs have been reputed to act as non-toxic solubilizing and stabilizing excipients in a number of parenteral drug products. The potent antiviral drug, remdesivir has been used in COVID-19 therapy. Sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD) was found to improve aqueous solubility and solution stability of the antiviral drug. SBECD-enabled remdesivir is an approved drug product (Veklury™ by Gilead) which is widely used in the therapy against SARS-CoV-2 infection. Besides the utility of CDs as excipients, it has recently been observed that these unique carbohydrates themselves, applied alone, provide remarkable antiviral efficacy. The assumed mechanism of action of CDs against virus infection is the interaction between cell surface lipids and CDs. Many viral infections start with adhesion of virus onto host cell surface, occurring on the lipid rich membrane domains. Chemically modified CDs disintegrate these lipid rafts that leads to hampered viral landing on recipient cells, and it results in prevention of viral infection. Several CDs are currently being developed as infection preventing agents and as antiviral drug actives.

CycloLab Ciklodextrin Kutató-Fejlesztő Laboratórium, Kft
1097 Budapest, Illatos út 7.
*levelező szerző: szente@cyclolab.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

Fittler András[1*], Nagy Gabriella[2]

A gyógyszerészi kommunikáció kihívásai a koronavírus-járvány idején

A pandémia megjelenésével új szakmai és kommunikációs kihívással kellett szembenéznie a gyógyszerészeknek és minden egészségügyi dolgozónak. A közforgalmú gyógyszertáraknak a pandémia idején világviszonylatban is elsődleges szerepkör jutott a járóbeteg ellátásban, így a legkönnyebben megközelíthető és folyamatosan elérhető egészségügyi intézményekké váltak. Célunk a vonatkozó gyógyszerészi-egészségügyi kommunikáció aktuális kérdéseinek megvilágítása és a témában megjelent nemzetközi források áttekintése.

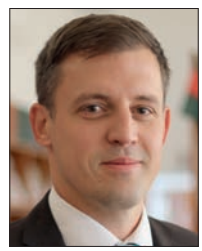
BEVEZETÉS

2020 márciusa óta sok olyan új szakmai és kommunikációs kihívással kellett szembenézniük a gyógyszerészeknek és valamennyi egészségügyi dolgozónak, melyre nem készíthette fel őket sem az egyetemi képzés, sem pedig a szakmában eltöltött akár több évtizedes gyakorlat. Számos vonatkozó szakirodalom is igazolja személyes tapasztalatunkat, mely szerint a közforgalmú gyógyszertáraknak a pandémia idején világviszonylatban is elsődleges szerepkör jutott a járóbeteg-ellátásban, így a legkönnyebben megközelíthető és folyamatosan elérhető egészségügyi intézményekké váltak. Ebből adódóan és ezzel párhuzamosan a személyes találkozásra és közvetlen, hiteles egészségügyi információnyújtásra – a hivatalos tájékoztató oldalakon túl – leginkább a gyógyszerészek és gyógyszerkiadó szakasszisztens kollégák álltak a lakosság rendelkezésére a járványügyi veszélyhelyzet időszaka alatt [1,2].

Rövid közleményünk célja a vonatkozó gyógyszerészi-egészségügyi kommunikáció aktuális kérdéseinek megvilágítása és a lehetséges válaszok összefoglalása, valamint a témában megjelent nemzetközi források – teljesség igénye nélküli – áttekintése.

JELLEMZŐ KOMMUNIKÁCIÓS NEHÉZSÉGEK A COVID-19 ALATT

A fokozott munkaterhelés mellett a gyógyszertáraknak és a gyógyszertári dolgozóknak szembesülniük kellett kommunikációs kihívásokkal is, melyek megjelenéséhez számos tényező hozzájárult.



Fittler András a PTE GYTK Gyógyszerészeti Intézet docense. Budapesten diplomázott 2005-ben, majd Pécsett 2010-ben PhD-fokozatot, 2012-ben közgazdász BSc diplomát szerzett, 2016-ban habilitált, 2019-ben minőségirányítási rendszermenedzser másoddiplomát szerzett. Gyógyszerellátási gyógyszerészet, kórházi-klinikai-, valamint gyógyszerészi gondozási szakgyógyszerészet szakképesítéseket szerzett. Számos közleménye jelent meg, oktató-kutató munkája mellett közforgalmú- és intézeti gyógyszerellátásban is rendszeresen dolgozott. 2016-tól a PTE Gyógyszerésztudományi Kar oktatási dékánhelyettese. 2012-től tagja a Magyar Gyógyszerészi Kamara Országos Elnökségének. Részt vesz a magyar és angol nyelvű egyetemi gyógyszerészképzésben, ezen belül a gyógyszerügyi ismeretek, gyógyszerészi gondozás és kommunikációs ismeretek oktatási programjában, valamint a gyógyszerészhallgatók nyári szakmai gyakorlatának tantárgyfelelőse.

Fizikai akadályozó tényezők

Nemcsak a mindennapi életben, hanem a gyógyszertárakban is megváltozott a kommunikáció. A legszembetűnőbb változás talán a nonverbális kommunikáció drasztikus átalakulása, melynek oka az egyéni védőeszközök viselése, valamint a beteget és gyógyszerészt elválasztó üvegfal. A maszk takarásában nem látható a beszélő ember szája és a mimika jelentős része. Az egyéni védőeszközök használata és a védőfal miatt a hang terjedése korlátozott, ezért az elmondottak érthetősége is romlik. A távolságtartás során a kommunikáció a megszokott, személyes kommunikáció szempontjából ideális (kb. 80 cm-es) távolságon kívülre helyeződik.

Fokozódó időhiány

Ezen felül számos akadályozó tényező is rontja a kommunikáció és így akár az expediálási folyamat hatékonyságát. Ennek egyik oka, hogy csökkent az officinában való tartózkodás ideje, mivel a betegek és vásárlók sietnek, igyekeznek minél kevesebb időt eltölteni a gyógyszertárban. Az egészségügyi információcsere iránti igényt felváltotta a minél gyorsabb tranzakciós igény. Gyakran olyan érzése támadhat a gyógyszerésznek, illetve az expediáló kollégának, hogy járványügyi érdekből már csupán a termék tranzakciójára fókuszálunk, aminek következtében az egészségügyi információcsere háttérbe szorulhat.

A kommunikáció új csatornái

Talán nem is tudatosult számunkra, hogy a kommunikáció egyre növekvő része a gyógyszertáron kívülre helyeződött. Egyre több üzenet vagy termékreklám látható a gyógyszertárak falán, ablakában és ajtaján. A gyógyszertári honlapok vagy közösségi média felületek szintén alkalmasnak bizonyultak a gyógyszertárak számára, hogy szakmai és működéssel kapcsolatos, vagy számos, a veszélyhelyzettel és kijárási korlátozásokkal kapcsolatos kiváltképp fontos értesítés (megváltozott nyitvatartás, termékelérhetőség stb.) minél nagyobb közönség körében kerüljön megosztásra.

Adminisztrációs teher

Az eredményes kommunikáció sikerességét jelentősen hátráltatta a járványügyi helyzettel együtt járó adminisztratív teher. Értjük ez alatt a szakmai szabályok folyamatos változása, az elektronikus recept, a gyógyszertári szakinformatikai programok frissítései, és akár a gyógyszerellátási láncban tapasztalható fennakadások (például a gyógyszerhiányok) okozta plusz adminisztratív tevékenységeket.

Stressz

A bizonytalanság mellett a járványügyi helyzet velejárója a lakosságot érő állandósult stressz, mely mindennapi munkánk során megnehezíti a betegekkel-kliensekkel való kommunikációt. Ugyanakkor mindannyian felismertük, hogy a stressz ránk is kihat, így bizonyára a mi kommunikációnkat is befolyásolja mind a betegek, mind kollégáink felé.

Személyes találkozás hiánya

A klasszikus gyógyszerész-beteg interperszonális kommunikáció megváltozásának egyik oka az, hogy gyakran csak közvetítők útján kommunikálunk a betegekkel, ráadásul pont azokkal, akik leginkább veszélyeztetettek: az idősekkel, akik számos gyógyszert szednek és ahol a gyógyszerelés nyomonkövetése a gyógyszerészek egyik kulcsfeladatának tekinthető. A mindennapi életben és az egészségügyben is – bár Magyarországon a gyógyszerellátásban még kevésbé volt jellemző – a klasszikus, személyes kommunikációs csatornát felváltotta az online csatorna, ezzel előreláthatólag jelentős mértékben befolyásolva a telemedicina fejlődését. Jelenleg ez a fejlődés elsősorban a családorvosi telefonos konzultációra és az elektronikus gyógyszerrendelésre vonatkozik.

AZ „INFODÉMIA" (*INFODEMIC*) KIHÍVÁSA

A pandémiás helyzetből adódóan egészségügyi szakemberként a járványügyi helyzetről is kommunikálunk. A társadalom szemében a gyógyszerész „a gyógyszer és a gyógyszeres terápia szakértője". Az orvos-egészségügyi területen dolgozókkal szemben elvárás, hogy a betegségről, annak terjedéséről, megelőzéséről és kezeléséről hiteles információt nyújtsanak és, lehetőség szerint, egyúttal az esetleges álhírekkel kapcsolatban is útbaigazítsák a betegeket. A járvány intenzitásának fokozódásával, illetve a járványügyi helyzet állandósulásával egyre nőtt a mindennapokat átható bizonytalanság is. Sokszor gyógyszerészként is csak komoly erőfeszítések árán tudtunk megfelelő/hiteles választ adni a felmerülő terápiás lehetőségekkel, és a folyton változó szakmai kérdésekkel (pl. ibuprofen, C és D-vitamin, gyorstesztek stb.) kapcsolatban. Számtalan bizonytalanság övezte a védőoltások témáját még a 2020. év végén [3], és 2021. elején is.

Az „infodémia" (*infodemic*) az információ és járvány/epidémia szavakból képzett fogalom, mely valós és valótlan információk eredeti és torzult változatának keveredésére, valamint felgyorsult és világméretű terjedésére vonatkozik. A félelemmel, tévhitekkel (és akár spekulációval) járó információcunami párhuzamosan terjed a koronavírus-járvánnyal, és további népegészségügyi kockázatot jelent, mely ellen többek között az Egészségügyi Világszervezet (WHO) is sürgeti a mielőbbi, határozott fellépést [4].

Ha végiggondoljuk és visszatekintünk a közbeszéd

témáira, a minden tudományos megalapozottságot és bizonyítékot nélkülöző csodatermékek, az elterjedt tévhitek, és az oltásellenesség már korábban is jelen volt a médiában és a gyógyszertári beszélgetések során. A gyógyszerészek eddig is meghatározó szerepet töltöttek be a gyógyszerekkel, étrend-kiegészítőkkel és egyéb „egészségtermékekkel" kapcsolatos hiteles, bizonyítékokon alapuló tájékoztatásban. Ez idáig a tévhitekkel szemben jellemzően hasonló módon léptünk fel és kommunikáltunk: hiteles evidenciákra hivatkozás, következetes és magabiztos kommunikáció, naprakészség, tartalmi összhang a társszakmák üzeneteivel. Mindez gyakran időigényes tevékenység volt, melyre azonban csak alkalmanként volt szükség egy viszonylag megszokott környezetben.

A koronavírus-járvány kapcsán azonban a korábbi technikák nem alkalmazhatók, hiszen a mindennapi – és igen hektikus – munkarend mellett szinte lehetetlen naprakésznek lenni az aktuális klinikai vizsgálati eredményekkel kapcsolatban (a koronavírus betegséggel kapcsolatos listázott klinikai vizsgálatok száma meghaladja a 4000-et a *clinicaltrials.gov* adatbázis alapján, míg több mint 40 vakcinajelölt van a klinikai vizsgálatok valamely szakaszában). Az infodémia fogalmából adódóan a betegedukációs kihívás mértéke és mennyisége is nagyságrendekkel komolyabb, így nehezebb feladatot jelent, különösen kiélezett társadalmi közhangulatban és jelentősen kevesebb rendelkezésre álló idő alatt megvalósítva.

Olyan kommunikációs kihívással áll szemben most gyógyszerész és orvos, egyén és társadalom, mellyel vélhetően egyik szereplő sem képes önállóan megbirkózni. A megoldás – mint általában – a kölcsönös együttműködésben és a szakmai, valamint kommunikációs kompetenciáink tudatos és következetes alkalmazásában rejlik [5].

MASZK (EGYÉNI VÉDŐESZKÖZ) VISELÉS KOMMUNIKÁCIÓS KÖVETKEZMÉNYEI

Talán a leginkább szembetűnő kommunikációs akadályozó tényező a maszk, mely a gyógyszertárban korántsem volt megszokott viselet. A hétköznapi életben az utóbbi fél év során elfogadottá és elvárt magatartássá vált, hogy valaki maszkot visel. Ugyanakkor, ha valaki nem csak maszkot, hanem fehér köpenyt és/vagy védőfelszerelést is hord egészségügyi miliőben, az még most is negatív érzeteket vagy félelmet válthat ki a betegekből.

A maszk eltakarja a szájat és a száj környékét, így a nonverbális kommunikáció egyik meghatározó részét. Ebből adódóan a beszélgetés, így a gondozás, illetve a tanácsadás is személytelenebbé válik, hiszen kevésbé látjuk, kivel állunk szemben. Az is előfordulhat, hogy a megszokott és ismert gyógyszerészét nem, vagy csak nehezebben ismeri fel a beteg, de akár az is, hogy mi sem ismerünk rá a rendszeresen visszajáró betegeinkre. Az arc részleges lefedettsége miatt nemcsak az embereket, hanem az érzelmeket is nehezebb felismerni. Így a páciensnek a betegséghez, a gyógyszereléshez, a kapott tanácshoz való viszonyulását kevésbé pontosan tudjuk megítélni, mert a kommunikáció egyik fontos visszajelző (*feedback*) csatornáját rejti el a maszk. Mindez a gyógyszerészi tanácsadási tevékenység eredményességét, az expediálás betegek által történő megítélését és a munkánk személyességének megélését is hátrányosan befolyásolhatja.

Nem igényel magyarázatot, és mindannyian tapasztaljuk a mindennapokban, hogy az elhangzottak érthetősége a maszkon keresztül jelentősen romlik. Ennek egyik oka, hogy megszűnik annak a lehetősége, hogy az elmondottakat szájról leolvassuk (beszéd vizuális felfogása), melynek különösen az idősek és a hallási nehézséggel élők esetén van jelentősége. A mimikának – mint az érzelmeink fontos megjelenítőjének – a kommunikációt megerősítő jelentős szerepe elmarad. Mindezeken felül, a maszkviselés hosszú távon kifejezetten kényelmetlen, vagy egyenesen kellemetlen, ami egyértelműen kihat a munkamorálra és a kommunikációra egyaránt [6].

A HELYES KOMMUNIKÁCIÓ ELEMEI A PANDÉMIA IDEJÉN

Gesztusok, szemkontaktus, verbalizálás

Vajon mit tehetünk a maszkviselés okozta kommunikációs problémák leküzdése érdekében? A korlátozott vagy akár teljesen kieső nonverbális jeleket kompenzálnunk szükséges más módokon, más csatornákon keresztül. Ezek közül elsőként emelnénk ki a gesztikulálás tudatosabb, következetesebb alkalmazását, valamint a szemkontaktus szerepének erősödését. Természetesen lehetőségünk és szükségünk is van érzelmeinket és a közvetlenséget verbális kommunikációval kompenzálni. Tehát amit eddig nonverbális jeleken keresztül üzentünk a beteg felé, azt praktikusan most ki kell mondani (pl. „*Figyelek Önre…*", „*Ennek örülök.*" stb.).

A visszacsatolás még fontosabbá vált

Mint utaltunk rá korábban, több tényező is gyengíti a kommunikációs visszajelző mechanizmusokat. Tudatosan törekednünk kell az ebből fakadó helyzetek eredményes megoldására: legyünk türelemmel a betegek felé, és várjuk meg, míg megértik és feldolgozzák az általunk elmondottakat. A rendelkezésre álló korlátozott időkeret ellenére mindig adjunk nekik lehetőséget, illetve hagyjunk időt arra, hogy kérdezzenek. A kommunikációs képzéseken oly sokszor emlegetett tanácsnak megfelelően használjunk nyitott kérdéseket annak érdekében, hogy vélekedésüket, vagy éppen gyógyszerismereteiket jobban fel tudjuk tárni. És ne felejtsük el, hogy nemcsak a tartalom, hanem az érzelmek kapcsán is érdemes visszajelzést adni az úgynevezett visszatükrözési technikával, amikor az elmondottakat a lényeget kiemelve tömören, pontosan visszamondjuk a másik személynek. Mivel nehezített a kommunikáció, bátorítsuk a betegeket a kérdésre: mondjuk el nekik, hogy nyugodtan jelezzék, ha éppen nem értenek valamit, sőt, nyugodtan szakítsanak félbe minket.

Személyesség megteremtése

Apróságnak tűnhet, de mégis jelentősen javíthatja az egészségügyi dolgozó és a beteg közti kommunikációt, erősítheti a bizalmat, és valamennyire visszaállíthatja a beszélgetés személyes jellegét, ha a gyógyszerész nem csupán egy névtáblát visel, hanem a fényképét is elhelyezzük mellette, amelyen a már jól ismert nyitott, mosolygós tekintettel fordul a beteg felé.

Előtérbe került az írásbeli kommunikáció

Szintén a személyes verbális és nonverbális kommunikáció hiányosságait pótolja az írott szöveg úgy a beteg, mint a gyógyszerész részéről. Adjunk lehetőséget arra, hogy a beteg felírhassa, amit fontosnak tart az általunk elmondottakból. Amennyiben közvetítő útján váltja ki valaki a gyógyszereit, kérjük, hogy az esetleges kérdéseit egy kis papíron küldje el a gyógyszerésznek. Mi magunk is törekedjünk arra, hogy a kulcsüzeneteket szükség esetén a gyógyszeres dobozon, vagy írott formában – akár elektronikus felületek bevonásával – a beteg rendelkezésére bocsássuk.

Az érthetőség növelése

Az elhangzottak érthetőségét javíthatjuk többféle módszerrel. Ezek közül a leginkább kézenfekvő a hangerő növelése vagy a tudatosabb artikuláció a maszk és plexifal mögött. Amennyiben látjuk, hogy a beteg nehezebben követi az általunk elmondottakat, csökkentsük a beszéd sebességét és amennyire lehet, próbáljuk kiküszöbölni a beszélgetést zavaró háttérzajokat.

Tartsunk szünetet

Mivel kifejezetten zavaró egész nap maszkot viselve dolgozni, szükségessé válhat a korábbi dolgozói/munkaerő beosztások módosítása annak érdekében, hogy szünetet tarthassunk. Így – amennyiben a járványügyi előírások, helyi szakmai elvárások és a munkahelyi körülmények ezt lehetővé teszik – időnként felléleghet a gyógyszerész, és maszk nélkül végezhető tevékenységeket is folytathat a gyógyszertárban [7].

A JÁRVÁNY VÁLTOZÁST ÉS ÚJ LEHETŐSÉGEKET IS HOZOTT

A jelenlegi járványügyi helyzet nem csupán veszélyeket és kihívásokat hozott magával, hanem számos lehetőséget is rejt a gyógyszerészet számára. A nemzetközi szakirodalomban megemlítettek közül négy gondolatkörre kívánunk rövid utalást tenni: *(1)* aktívabbá vált a kommunikáció az egészségügyi dolgozók között; *(2)* a gyógyszertár, mint a legkönnyebben elérhető egészségügyi intézmény betegosztályozási feladatai előtérbe kerültek; *(3)* az infokommunikáció és a telemedicina jelentősége növekedett; *(4)* új emelt szintű gyógyszerészi szolgáltatások jelentek meg [2].

Az első egy kedvező előrelépés, melynek gyakorlatát a gyógyszerészek többsége bizonyára hazánkban is észrevette a veszélyhelyzet időszaka alatt, és amely vélhetőleg most is érezhető, hogy a közforgalmú gyógyszerellátás során egyre *gyakoribbá és közvetlenebbé vált a kommunikáció az egészségügyi társszakmák képviselőivel,* elsősorban a háziorvosokkal. Gyakrabban emeljük fel a telefont, és az orvos is gyakrabban veszi fel a gyógyszerésszel a kapcsolatot.

Ahogy a bevezetőben is említettük, a gyógyszertár elsődleges egészségügyi szolgáltatóvá vált világszerte: egyre több ember és egyre többféle megbetegedéssel vagy panasszal kapcsolatban keresi fel a gyógyszerészt és kér tőle tanácsot. A megnövekedett igény alátámasztja, hogy a *betegosztályozási feladatkör* – más néven triázs funkció – az egészségügyi alapellátásban a gyógyszerészi feladatok közé is bekerülhet, azonban hazánkban ez nem feltétlenül alakult ki, vagy még nem

kellően elfogadott. Mindez a járványügyi helyzetből adódóan hangsúlyosabbá vált, és valós gyógyszerészi kompetenciákat igazol e téren is. Ennek a szakma vezető képviselői által felvállalt megfelelő kommunikációja szükséges a törvényhozók és a társadalom felé is.

A koronavírus-járvány egyik szerteágazó következményeként – mely a magánszférát és a vállalati munkaszervezést is érinti – egyre többen megismerték és kezdték készség szinten használni az információs technológia adta lehetőségeket és eszközöket, így a betegek, a gyógyszerészek, és az orvosok is. Fejlődtek a telekommunikációs platformok, és ezzel párhuzamosan az egyének informatikai eszközparkja is. Megismertük azokat a videóhívást biztosító alkalmazásokat (*Zoom, Microsoft Teams, Google Meet, Skype, Cisco Webex* stb.), amelyeken keresztül eredményesen és biztonságosan kommunikálhatunk egymással akár még egészségügyi kérdésekben is. 2020 őszén az egészségügyi kormányzat megteremtette a *telemedicina* fennmaradásához szükséges jogszabályi környezetet, mely az ennek keretében nyújtott egészségügyi szolgáltatások elterjedését eredményezi, és akár az úgynevezett telefarmácia (*telepharmacy*) megjelenésével is járhat a közeljövőben.

A hazai szakmai közegben ez még valószínűleg újszerűleg hat, de a világ számos országában a gyógyszerészek olyan népegészségügyi programok részei, melyek során a gyógyszertárak az oltópontok szerepét is felvállalják és folyamatos működésükkel a jövőben is ellátják. Ez egyértelműen az emelt szintű gyógyszerészi szolgáltatások egységes elterjedésével, és remélhetőleg össztársadalmi szintű elfogadottságával fog járni.

ÖSSZEFOGLALÁS

Természetesen a pandémiával kapcsolatban jelenleg sokkal több a kérdés, mint a rendelkezésre álló válasz. Valószínűleg a legtöbben azt kérdezzük magunktól, mikor áll majd vissza minden a régi kerékvágásba. Bár sejtjük mindannyian, hogy sem a magánéletünkben, sem szakmai életünkben nem lesz semmi úgy, mint korábban. A második hullám időszakában bizonyára többen vizsgálták már a gyógyszertári forgalom alakulását, esetleg összehasonlítva a tavaszi, nyári és az őszi időszakokat. Vélhetőleg és remélhetőleg a tavaszihoz hasonló gyógyszerellátási nehézségek és terhelés nem fordul majd elő a jövőben, és idővel kiegyenlített lesz a gyógyszertárak betegforgalma, mely a gyógyszerellátás folyamatossága és a gyógyszertári vállalkozások biztonságos üzemeltetése miatt is kívánatos lenne. Ugyanakkor a kommunikáció nehezítettsége az eddig tapasztaltakhoz fog hasonlítani. Jelen közleményünkben az előttünk álló, reményeink szerint már nem túl hosszú időszakra kívántunk összegyűjteni néhány tanácsot és szempontot, mely elősegítheti az eredményesebb kommunikációt a gyakorló gyógyszerészek számára.

A munkahelyen, magánéletünk számos területén, és a szakmánkban is megfigyelhető, hogy a járvány felszínre hozott bizonyos jelenségeket. Köztük számos reményteli, előremutató megoldást is. Megmutatta, hogy a gyógyszerész nem csupán az utolsó láncszem az egészségügyi értékláncban – a sokszor említett analógiával a gyógyszerelés kapuőre, aki medikációs hibák felismerésével és megelőzésével szavatolja a betegbiztonságot –, hanem sokszor az első is. A pandemia rámutatott, hogy elismert és elismerendő a társadalom és az egészségpolitika szemében a gyógyszerészek helytállása a járványügyi helyzetben, és a gyógyszertárak szerepkörének kiszélesedése az egészségügyi ellátórendszerben.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönettel tartoznak *Tiringer István*nak, a PTE ÁOK Magatartástudományi Intézet adjunktusának és *Vida Róbert*nek, a kézirat szakmai lektorálásáért és hasznos tanácsaiért! A közlemény az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-5-PTE-651 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült. A közlemény a Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs fokozatszerzési eljárásba beszámítható.

Irodalom

1. Carico RR Jr, Sheppard J, Thomas CB. Community pharmacists and communication in the time of COVID-19: Applying the health belief model. Res Social Adm Pharm. 2021;17:1984-7. – **2.** Moore A. No going back: how the pandemic is changing community pharmacy. The Pharmaceutical Journal, 2020;305:No7941. Doi: 10.1211/PJ.2020.20208309. – **3.** Erku DA, Belachew SA, et al. When fear and misinformation go viral: Pharmacists' role in deterring medication misinformation during the ‚infodemic' surrounding COVID-19. Res Social Adm Pharm. 2021;17:1954-63. – **4.** WHO. Call for Action: Managing the Infodemic. https://www.who.int/news/item/11-12-2020-call-for-action-managing-the-infodemic (megjelenítve: 2020. október).

– **5.** Marwitz KK. The pharmacist's active role in combating COVID-19 medication misinformation. J Am Pharm Assoc (2003). 2020.Nov.4:S1544-3191(20)30548-3. – **6.** Health Service Executive. Communication skills for staff wearing Personal Protective Equipment (PPE). https://www.hse.ie/eng/about/our-health-service/healthcare-communication/nhcp-covid19-response-toolkit.pdf (megjelenítve: 2020. október). – **7.** Academy of Communication in Healthcare. COVID-19 Telehealth relationship-centered communication skills. https://achonline.org/COVID-19 (megjelenítve: 2020. október).

Fittler A, Nagy G: *Challenges of pharmacy communication during a coronavirus pandemic*

With the onset of the pandemic, pharmacists and healthcare workers faced new professional and communication challenges. Community pharmacies played a primary role in outpatient care worldwide, making them the most accessible healthcare facilities. Our aim is to discuss current issues in pharmacy communication and to review international sources on the subject.

[1]PTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészeti Intézet , 7624 Pécs, Honvéd u. 3.
[2]PTE Általános Orvostudományi Kar Egészségügyi Nyelvi és Kommunikációs Intézet , 7624 Pécs, Szigeti út 12.
*levelező szerző: fittler.andras@pte.hu

TAGSÁGI INFORMÁCIÓK

Tisztelt Kolléga!

Kérjük, hogy az idei, **2021. évi MGYT tagdíját** az **OTP 11708001-20530530-00000000 számú bankszámlaszámra** történő átutalással **szíveskedjék rendezni 2021. március 31-ig**. Az átutalás közlemény rovatában tüntesse fel nevét, számlázási és email címét, és hogy melyik szervezet: megyei /ipari tagja. A **kórházi kollégák közvetlenül a MGYT-KGYSZ felé teljesítsék tagdíj befizetésüket**. Törvényi kötelezettségeinknek eleget téve, **számlát** bocsátunk ki minden tagdíjfizető számára, melyet e-mailben küldünk meg.

A 2021. évi tagdíj összege változatlan, aktív kollégák részére **6000 Ft**, gyes-en lévő / nyugdíjas / ifjúsági / társult tagjainknak **1800** Ft. (Tiszteleti tagjaink és a szenátus tagjai tagdíjmentességet élveznek, ahogyan eddig is.)

Amennyiben időközben már befizette tagdíját, úgy köszönjük!

Ha postai csekkes befizetést szeretne, kérjük emailben vagy telefonon jelezze Polonyi Adrienn kollégánőnknek (tagdij@mgyt.hu, (36-20) 353-8638).

Kérjük, ha még nem tette meg, szíveskedjék regisztrálni honlapunkon (https://mgyt.hu) és megadni vagy frissíteni adatait, mert ez teszi lehetővé a gyors és kényelmes elektronikus ügyintézést.
Új tagokat is várunk Társaságunkba. Tőlük a fentieken kívül kérjük azt is, hogy töltsék ki a honlapon a Tagság ablak alatt megtalálható belépési nyilatkozatot.

Ebben az évben is várjuk az MGYT rendezvényire és továbbképzéseire, amit a járványhelyzettől függően online vagy személyes részvétellel rendezünk meg. Ezekről folyamatosan hírt adunk a honlapon és a *Gyógyszerészet* szaklapunkban.

Bízunk abban, hogy tagjaink között tudhatjuk.

Üdvözlettel:

Prof. Szökő Éva elnök
Dr. Horváth László főtitkár

Tatár György

A gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszerek gyártásának és forgalmazásának szabályozása

Több évtizedes vita és próbálkozás előzte meg az 1903-ban kiadott, de csak 1907-ben életbe léptetett belügyminiszteri rendeletet, amely a gyógyszerkülönlegességek és a titkos összetételű gyógyszerek patikai gyártását és forgalmazását szabályozta. A napilapokban, orvosi és gyógyszerészi szaklapokban gyártók és gyógyszernagykereskedők által hirdetett két gyógyszercsoport szabadabb forgalmazását az orvosok szorgalmazták, mivel kedvező tapasztalatot szereztek alkalmazásuk során. Ezáltal a gyógyszertárak is kényszerítve voltak ezeknek a gyógyszereknek a készletben tartására, annak ellenére, hogy megfelelő rendelet ezt nem szabályozta. A belügyminiszteri rendelet életbe léptetése után kötelezett minden gyártót és forgalmazót, hogy az addig használatban lévő minden gyógyszerkülönlegességnek és titkos összetételű gyógyszernek számító készítményt a Belügyminisztériumon keresztül az Országos Közegészségi Tanácsnak – megfelelő dokumentumokkal ellátva – küldjék be. Szakértőkből álló bizottság döntött a gyógyszerkészítmény további forgalmazásának engedélyezéséről vagy betiltásáról. Ez a rendelet a hazai gyógyszerellátás színvonalát emelte, mert megtiltotta minden gyógyításra alkalmatlan szer patikai forgalmazását. A gyógyszertárak ebben a rendeletben kaptak lehetőséget gyógyszerkülönlegességek vagy titkos összetételű gyógyszerek gyártására és forgalmazására, amihez az engedélyt a belügyminisztertől kellett kérni.

A RENDELET ELŐZMÉNYEI ÉS MEGJELENÉSE

A titkos összetételű gyógyszerek forgalomba hozatala, patikai készletben tartása, majd a gyógyszerkülönlegességek, más néven gyógyszerspecialitások, ellenőrzött gyógyszerként történő elismerése Európa gazdaságilag fejlettebb államaiban, de Magyarországon is több évtizedes vita és próbálkozás után rendeződött [1].

Hazánkban a 90.000/1903. B.M. rendelet szabályozta ennek a két gyógyszercsoportnak a helyzetét. A rendelet kiadását mind az orvos-, mind a gyógyszerésztársadalom sürgette, mivel sok olyan értékes gyógyszer sorsáról kellett dönteni, amelyeket az orvosok rendeltek, ebből következően a gyógyszertárak – nem mindig szabályosan – kénytelenek voltak készletben tartani. Már a rendelet bevezetőjében közli a belügyminiszter, hogy a jelenleg forgalomban lévő gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszereket a 7. illetve a 20. § előírásai szerint ismételten engedélyeztetni kell. Külön felhívja a hatóság figyelmét, hogy a gyógyszertár vizsgálatoknál mindkét gyógyszercsoporthoz tartozó készítményeket kiemelt szempontként ellenőrizzék, ha azok forgalomba hozatala az ellenőrzött gyógyszertárból származik. A rendelet első hatályba lépésének időpontja 1904. január 1., ezért az ismételten engedélyezésre szánt gyógyszereket 1903. november 1-ig kell benyújtani.

Tatár György 1966-ban szerzett gyógyszerész diplomát Budapesten. Debreceni gyógyszertárban kezdte pályáját, később szakfelügyelő, majd vezető szakfelügyelő. 1981-től 1984-ig a líbiai Tajoura Kórház intézeti főgyógyszerésze, majd ismét szakfelügyeleti osztályvezető, 1991 és 1995 között Hajdú-Bihar megyei tiszti főgyógyszerész. 1995-től a Hungaropharma debreceni telepvezetője 2005-ös nyugdíjazásáig. Minőségbiztosító gyógyszerész 2013-ig. 1977-ben egyetemi doktori fokozatot szerzett gyógyszertechnológiából, 1987-ben szakgyógyszerész gyógyszerellátási és gyógyszerügyi szervezés szakágban. A *Gyógyszerészetben* rendszeresen jelennek meg közleményei, amelyek gyógyszerészet, gyógyszeranalitika, gyógyszertechnológia, gyógyszerügyi szervezés, és gyógyszerészettörténet témakörökbe tartoznak. Többször szerepelt előadással vagy poszterrel nemzetközi és hazai kongresszuson.

A RENDELET FONTOSABB ELŐÍRÁSAI, AMELYEK A GYÓGYSZERKÜLÖNLEGESSÉGEKRE VONATKOZNAK

A rendelet 25 paragrafusból áll, amelynek első 19 paragrafusa gyógyszerkülönlegességekre (gyógyszerspecialitásokra) vonatkozik. Néhány paragrafust szeretnék kiemelni, illetve magyarázattal ellátni a rendeletből:

1.§ „*Gyógyszerkülönlegességek (gyógyszerspecialitások) oly ismert összetételű gyógyszerkészítmények, melyek által orvosszereknek vagy készítményeknek, avagy ilyenek egyszerű keverékének újabb, czélszerű alak adatott.*" – Ezzel a rendelet meghatározta az ipari méretekben előállított törzskönyvezett gyógyszerkészítmények fogalmát. Hosszú évtizedeken át a gyári gyógyszerkészítményeket gyógyszerkülönlegességnek vagy gyógyszerspecialitásnak nevezték.

3.§ „*Gyógyszerkülönlegességek forgalomba hozatala csak gyógyszerárú-kereskedőknek (drogistáknak) és nyilvános gyógyszertáraknak van megengedve. Gyógyárú-kereskedők azonban gyógyszerkülönlegességet csak nyilvános gyógyszertárak részére szolgáltathatnak ki.*" – Ebben a szakaszban szereplő gyógyárú kereskedő vagy droguista az akkori elnevezések szerint gyógyszer nagykereskedőt jelent. A rendelet szerint gyógyszerkülönlegességet csak gyógyszernagykereskedő, vagy nyilvános gyógyszertár – ez utóbbi eltér a jelenlegi gyakorlattól – hozhatott forgalomba. A gyógyszernagykereskedő vagy a nyilvános gyógyszertár további értékesítésre csak patikáknak adhatott gyógyszerkülönlegességet. Gyógyszertárak is előállíthattak gyógyszerkülönlegességet, s azt az engedélyeztetés után, az ország minden gyógyszertárában árusíthatták.

4.§ „*Gyógyszerkülönlegességeket forgalomba hozatal céljából külföldről behozni csak nyilvános gyógyszertáraknak vagy gyógyszerárú-kereskedőknek szabad.*" – A belföldi hatóságoknál a külföldről behozott gyógyszerkülönlegességet az importálónak kell engedélyeztetni és annak költségeit viselni. A rendelet közforgalmú patikáknak is engedélyezi, hogy közvetlenül a külföldi gyártótól hozzanak be gyógyszerkülönlegességet. A forgalmazás csak a belföldi engedélyeztetés után volt lehetséges.

7.§ „*Az, aki gyógyszerkülönlegességet üzletszerűen készíteni vagy forgalomba hozni akar, köteles ezt a törvényhatóság első tisztviselője útján – a készítés vagy forgalomba hozatal módjának tüzetes ismertetése útján – a belügyministernek bejelenteni. A bejelentéshez mellékelni kell az illető gyógyszerkülönlegesség négy eredeti adagját, oly alakban amint azt az illető forgalomba hozni szándékozik. A belügyminister által a tudomásulvétel alkalmával esetleg elrendelt kikötésekhez a bejelentő alkalmazkodni köteles.*" – Ez a szakasz foglalkozik a gyógyszerkülönlegesség engedélyeztetésének a módjával.

8.§ A gyógyszerkülönlegesség gyártása vagy forgalomba hozatala csak akkor kezdhető meg: „*[…] ha a bejelentő megkapta a hivatalos értesítést arról, hogy a belügyminister a bejelentést tudomásul vette. […] A belügyminister által a tudomásulvétel alkalmával esetleg elrendelt kikötésekhez a bejelentő alkalmazkodni köteles*"

9.§ Tartalmazza az erős hatású és a nem erős hatású gyógyszerkülönlegességek kiadására vonatkozó előírásokat. Az erős hatású szereket kereszt jelzéssel látták el.

10.§ Minden gyógyszerkülönlegesség dobozán fel kell tüntetni az előállító nevét, a gyógyszer elnevezését, a hatóanyag mennyiségét és a gyógyszer árát. Ennek kiszámítására pontos szempontokat adott meg a rendelet. Ezen kívül a gyógyszer jellegétől függően más jelöléseket is szükséges feltüntetni, mint például keresztjelzés, belsőleg, külsőleg stb. Itt található az a fontos előírás is, miszerint: „*Gyógyszerlülönlegességekhez csak olyan ajánlás* (felhasználási utasítás – a szerző) *csatolható, amely a bejelentés alkalmával a belügyministernek bemutattatván, szövegezése ellen észrevétel nem merült fel.*"

14.§ Ez a szakasz tartalmazza a gyógyszerkészítés és forgalmazás letiltásának okait. Ez lehet a rendelet előírásainak a megszegése vagy a gyógyszer kísérő szövegének a megváltoztatása.

A RENDELET FONTOSABB ELŐÍRÁSAI, AMELYEK A TITKOS ÖSSZETÉTELŰ GYÓGYSZEREKRE VONATKOZNAK

A rendelet a 19. paragrafustól a 24. paragrafusig foglalkozik a titkos összetételű gyógyszerekkel. Itt is kiemelek néhány fontosabb momentumot:

19.§ *„Titkos összetételű gyógyszerekül (titkos gyógyszerekül) oly készítmények tekinthetők, melyeknek anyagát vagy összetételét, vagy előállításuk módját készítőjük titokban kívánja tartani, vagy melyeknek ismertetésében hamisan – természetes összetételükkel össze nem egyeztethető titokzatos hatás tulajdoníttatik."*

20.§ *„Titkos összetételű gyógyszereknek forgalomba hozatalát és külföldről való behozatalát az 1876: XIV. t. cz. 53.§-a alapján a belügyminister engedélyezheti."* – Az 1876: XIV. törvénycikk 53.§ kimondja: *„Titkos összetételű gyógyszereknek használatra való készítése és árulása a belügyministertől erre kinyert, szakértői véleményen alapuló engedély nélkül mindenkinek tiltatik."*

21.§ Titkos összetételű gyógyszerekre, a gyógyszerkülönlegességekre vonatkozó összes intézkedése érvényes, kivéve a csomagoláson a hatóanyag nevének és mennyiségének feltüntetése.

22.§ A gyógyszerészek kötelesek az általuk forgalomba hozott gyógyszerkülönlegességekről és titkos összetételű gyógyszerekről nyilvántartást vezetni. A gyógyszerkülönlegességek esetében azok az orvosi vények is nyilvántartandók, amelyek szerint azok készülnek. A kiszolgáltatott gyógyszerkülönlegesség vagy titkos gyógyszer csomagolásán a gyógyszertár jelvényét is fel kell tüntetni.

A GYÓGYSZERÉSZEK VÉLEMÉNYE A RENDELETRŐL

A szakma jeles képviselői üdvözlik a megjelent belügyminiszteri rendeletet, mivel az elmúlt évtizedekben a gyógyszerkülönlegességek jelentős mennyiségben jelentek meg a gyógyszerpiacon. Az orvosok is gyakran felírták a betegeiknek, a gyógyszer hatásáról kedvező véleménnyel voltak, ebből adódóan a gyógyszertárak kénytelenek voltak készletben tartani. Ugyanakkor a gyógyszerkülönlegességek hatóság által történő engedélyezése nem volt egyértelmű. A rendelet hibájaként említik a kollégák a napilapokban történő gyógyszerhirdetések tiltásának az elmaradását, mivel a gyógyszerészek többsége a gyógyszerhirdetéseket csak orvosi és gyógyszerészi szaklapokban tartja elfogadhatónak. A titkos összetételű gyógyszerek engedélyezését is feleslegesnek tartják, bár ezt egyértelműen szabályozza az 1876. évi egészségügyi törvény, s az azonos tárgyú rendelet nem lehet a törvénnyel ellentétes [2].

A rendeletnek jelentős a gyógyszertári profilra (gyógyszertárban tartható cikkféleségekre) kifejtett hatása, mivel az ismételt engedélyezés során sok készítmény forgalmazását betiltották. Ehhez, a magas szakmai ismereteket igénylő munkához az Országos Közegészségi Tanács véleménye volt az irányadó, mivel a belügyminiszterhez beküldött termékbejelentések ehhez az országos szervhez kerültek. Az Országos Közegészségi Tanács 1868-ban alakult az orvosi kar javaslatára. Ez a jól felkészült orvosokból álló tudományos testület a belügyminiszter tanácsadó és véleményező testülete volt egészségügyi kérdésekben. A megalakuláskor *Than Károly* (1834–1908) gyógyszerész professzor is tagja volt a szervezetnek. Nincs információ arra vonatkozóan, hogy a benyújtott gyógyszerek engedélyezési kérvényeit a Tanácsból kik bírálták el. A szakmai szempontok figyelembevételével végzett munka során sok hatástalan, vagy bizonytalan hatású, vagy indokolatlanul gyógyszernek tartott szert a további forgalmazástól eltiltottak.

A rendelet megjelenése után több gyógyszerész jelzi kétségeit a szabályozással kapcsolatban, amelyeket elsősorban a kevésbé értelmezhető részek okoznak. Főként a gyógyszerek bejelentése jelent gondot a gyártóknak és forgalmazóknak. A két gyógyszer csoport eladásában érdekelt gyógyszerészek is bizonytalanok, hogy a bejelentéssel kapcsolatosan számukra mi a teendő. A sok kérdés és bizonytalanság a rendelettel kapcsolatosan arra készteti a Magyarországi Gyógyszerész Egylet vezetőségét, hogy bizottságot hozzon létre a problémák tanulmányozására és a belügyminiszterhez küldendő felterjesztés elkészítésére [3-5].

A SZABÁLYRENDELET RÉSZLETES MAGYARÁZATÁT KÉRŐ FELTERJESZTÉS

A Magyarországi Gyógyszerész Egylet nevében *Zboray Béla* (1844–1914) elnök (**1. ábra**) összegzi a felkért bizottság megállapításait. A szaksajtóban is közölt felterjesztés üdvözli a rendelet szándékát és célját: *„Megnyugvással és köszönettel fogadjuk a rendeletnek azt az alapirányzatát, amely kerékkötőt kíván alkalmazni a kuruzslók szemérmetlen üzérkedésére, hogy az emberi egészség védelme az arra jogosított faktoroknak: a rendelő orvosnak és a rendelést foganatosító gyógyszerésznek mentől kizárólagosabban kerüljön kezébe."* Majd ezután nyolc pontban foglalja össze a konkrét kérdéseket. Problémaként fogalmazza meg a gyógyszerkülön-

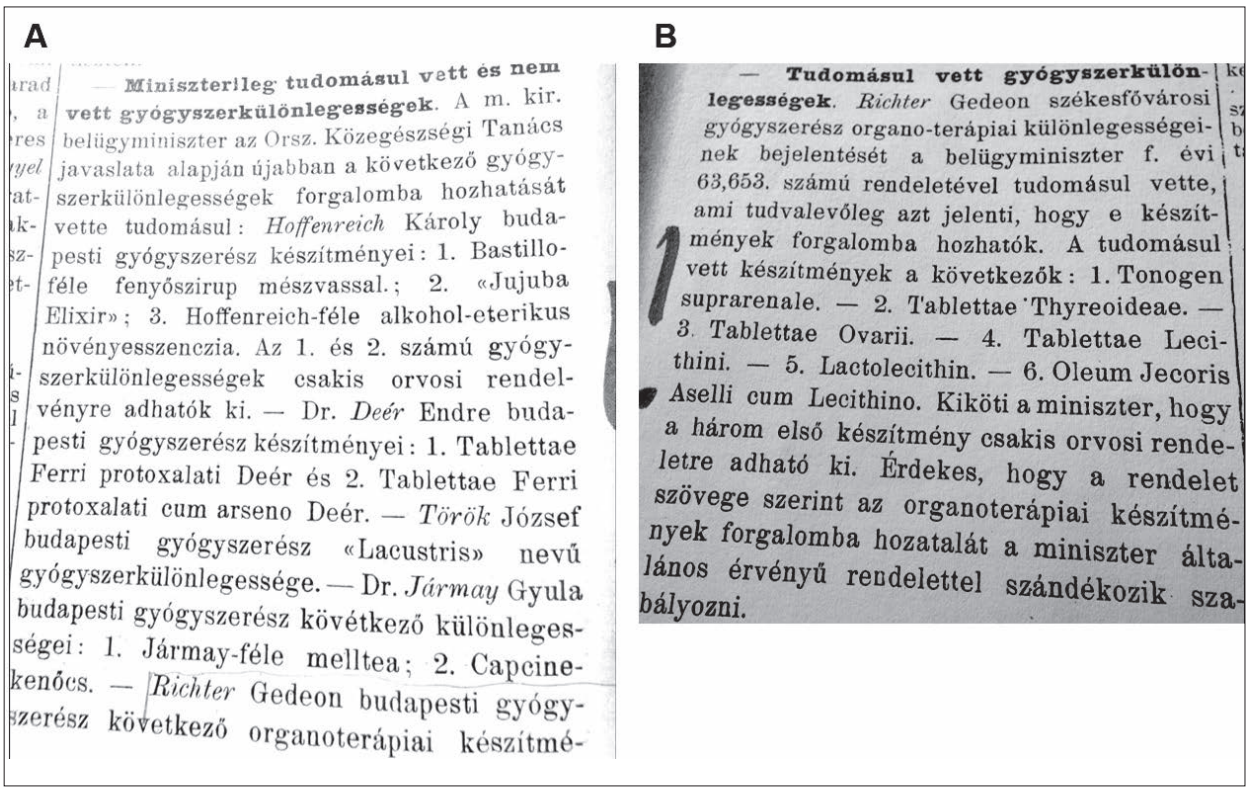
1. ábra Zboray Béla a Magyarországi Gyógyszerész Egylet elnöke. A belügyminisztertől kiegészítést, módosítást és magyarázatot kért a szabályrendelethez.

2. ábra Karlovszky Geyza a *Gyógyszerészi Közlöny* főszerkesztője. Lapjában több írása jelenik meg a rendelet egységes értelmezését elősegítve.

legességek engedélyezéséhez benyújtandó kellékeket és dokumentumokat. Magyarázatot kér az „*üzletszerüen*" árusított gyógyszerek fogalmának értelmezéséhez. Jelzi –a rendelet hatályba lépéséig hátra lévő rövid idő miatt – az eredeti csomagoláshoz szükséges edényzet beszerzésének és az ezzel járó nagy anyagi áldozatoknak a nehézségeit. Megemlíti a gyógyszer használatára vonatkozó szakmai leírások korlátait. A rendelet életbe lépése után vezetendő adminisztrációs tevékenység is magyarázatra szorul. Egyik legnagyobb problémaként említi a miniszternek küldött felterjesztés a patikákban készletként felhalmozott, s a továbbiakban esetleg nem engedélyezett gyógyszerkülönlegességek eladhatatlanságából származó, a gyógyszerészeket sújtó, jelentős kárt [6,7]. *Karlovszky Geyza* a *Gyógyszerészi Közlöny* főszerkesztője (**2. ábra**) a lapjában írt tájékoztató cikkel segít eligazodni a gyakorló gyógyszerészeknek a bejelentési kötelezettség alá eső gyógyszerek bonyolult rendszerében. A bejelentés helye az a huszonhat nagyobb város, amelyek törvényhatósági joggal bírnak, ezekben az esetekben a polgármesterhez, míg a többi településen dolgozó gyógyszerész a vármegye alispánjához nyújthatta be a kérvényt, de azokat a belügyminiszternek kellett címezni [8].

A BELÜGYMINISZTER VÁLASZA ÉS KIEGÉSZÍTÉSE ZBORAY BÉLA ELNÖK FELTERJESZTÉSÉRE

A belügyminiszter részletes leiratban válaszol az elnök felterjesztésére, ami kiegészítést, módosítást és magyarázatot kért. A rendelet életbeléptetését elhalasztotta, de más engedményt nem tartalmaz az Országos Közegészségi Tanács véleményével készült belügyminiszteri leírat. A rendelet első és második paragrafusához, valamint a kézieladásban kiadható specialitások értelmezéséhez ad segítséget. Az „*üzletszerűen készíteni és forgalomba hozni*" rendeletrész is megvilágításra kerül. A gyógyszerkülönlegességek gyógyszertári adminisztrációjához magyarázatot fűz a leirat, viszont a készletben lévő, de nem engedélyezett szerek további forgalmazásának tilalma a rendelet életbe lépése után nem változik. A miniszteri leírat szerint: „*Egyszerűen húzni, halasztani kellene a kérvény beadását, (már mint a gyógyszerkülönlegességek engedélyezése miatt) továbbítását, a végzés kiadásának kézhezvételét, s évekre ki lehetne tolni a mai rendnélküli állapotot.*" A miniszteri leírat szövegében szereplő „*rendnélküli állapot*" arra utal, hogy a patikai



3. ábra (A) Részlet a tudomásul vett és nem vett gyógyszerkülönlegességek gyógyszertáraknak szóló értesítőjéből (*Gyógyszerészi Közlöny. 1904;20.:730.*). (B) A Richter Gyár első készítményeinek tudomásulvételéről megjelent értesítő (*Gyógyszerészi Közlöny 1904;20:685.*).

készletben található gyógyszerkülönlegességek és titkos gyógyszerek – a rendelet szellemében – felülvizsgálatra szorulnak. Egyben megjegyzi a miniszter, hogy a továbbiakban forgalmazható cikkek, tehát a „*tudomásul vett*" és a „*tudomásul nem vett*" tehát a nem forgalmazható cikkek listáját folyamatosan közlik [9].

A belügyminiszter újabb kiegészítést ad ki a gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszerekről szóló szabályrendelethez. A kiegészítést öt pontban foglalták össze, s ezek felhívják a figyelmet az eddig engedélyeztetésre beküldött gyógyszerek kérvényeiben előforduló gyakori hibákra. A külsőlegesen használt folyékony gyógyszereket csak az erre engedélyezett szögletes üvegbe szabad tölteni. A gyógyszerek árát a rendeletben előírt módon lehet kiszámítani. Érdekes az egyik pont előírásának tartalma: a lakosság vallásos érzéseit tilos kereskedelmi célokra felhasználni, mert ez a vallásos kegyelettel ellenkezik. A belügyminiszter kiegészítésének ez a pontja arra utal, hogy a gyógyszerkülönlegesség készítői sem a gyógyszer elnevezésében, sem a csomagolásán a vallás ikonikus képviselőinek nevét nem használhatják. Külföldi cégek gyógyszerkülönlegességeinek magyarországi engedélyeztetését vagy a forgalmazó gyógyszerésznek, vagy a gyógyszer nagykereskedőnek kell kérni. A használati utasításnak magyar nyelven is szerepelni kell a gyógyszer csomagolásán. Ez a második kiegészítés ismételten magyarázza a gyógyszerkülönlegesség fogalmát, mert a tudomásul vételre felterjesztett mintákból kitűnik, hogy sokan nem a rendeletben foglaltak szerint értelmezik. „*[…] gyógyszerkülönlegességnek csupán valamely gyógyszernek újabb és célszerűbb alakja tekinthető, s annak forgalomba hozatala csupán azon esetben lesz tudomásul vehető, ha az a készítménynek gyógyászati szempontból értékesebb volta miatt a közérdek szempontjából kívánatos.*" [10] Ez a meghatározás ösztönzőleg hathat újabb gyógyszerformák és gyógyszerkészítmények kutatására.

A RENDELET ÉLETBE LÉPTETÉSE ÉS HATÁSA A PATIKAI GYÓGYSZERKÉSZÍTÉS FEJLESZTÉSÉRE

A *Gyógyszerészi Közlöny*ben a gyógyszerkülönlegességek ismételt engedélyeztetéséhez mintaszöveg jelenik meg [11]. A Magyarországi Gyógyszerész Egylet vezetősége és a Budapesti Gyógyszerész Testület rend-

szeresen foglalkozik a szabályrendelet értelmezésével. A miniszteri leirathoz és a második kiegészítéshez jelennek meg magyarázatok [12,13]. A gyógyszerészek szakmai szervezete minden segítséget megad a rendeletben foglalt elvárások teljesítéséhez.

Időközben mind a gyártók, mind a forgalmazó nagykereskedők és a gyógyszertárak a belügyminiszternek felterjesztik mindazokat a gyógyszerkülönlegességeket és titkos gyógyszereket, amelyeket továbbra is gyártani és forgalmazni szeretnének. A *Gyógyszerészi Közlöny* közli a kollégákkal a tudomásul vett vagy tudomásul nem vett készítmények jegyzékét (**3. ábra**). Ezáltal a gyógyszertár-tulajdonosok és a -bérlők a készleteiket ennek figyelembevételével tudják alakítani.

Az 1903-ban hozott 90.000 B.M. számú körrendelet, amelyet a gyógyszerkülönlegességekről és titkos összetételű gyógyszerekről hozott a miniszter, s melynek életbe lépését kétszer módosította, majd 1904-ben 48.051. szám alatt felfüggesztette – közben 1904-ben 120.170. szám alatt kiegészítette –, végül 98.321 szám alatt 1907. augusztus 22-től léptette életbe. A rendelet a gyógyszertári profilra kedvező hatást gyakorolt, a gyógyszerellátás színvonalát emelte, mivel a hatástalan, bizonytalan hatású, vagy éppen egészségkárosodást okozó szerek kikerültek a patikából, s a továbbiakban sem kézieladásként, sem orvosi rendelvényre nem voltak kiadhatók. A rendelet további előnyt adott a gyógyszertár-tulajdonosoknak és -bérlőknek, mivel minden általuk készített új gyógyszer specialitás vagy titkos gyógyszer is – amennyiben az engedélyeztetés során „*tudomásul vett*" elbírálást kapott – forgalmazható lett az ország minden patikájában. A rendelet életbe lépése érdekes helyzetet eredményezett az akkor induló gyógyszeripar és a gyógyszertárak között. A rendelet a tömeges gyógyszerkészítésre alkalmasnak ismeri el bármelyik gyógyszertár laboratóriumát, mint tárgyi feltételt és a tömeges gyógyszerkészítésre alkalmas személynek tartja a gyógyszerészt, mint személyi feltételt. Az egyes gyógyszerek gyártásához nem szükséges előzetes helyszíni ellenőrzés, akkreditáció, csupán a rendeletben előírt engedélyeztetés, amelyet minden nagyobb mennyiségben, más patikák által is eladásra szánt gyógyszer mintáinak és dokumentumainak ellenőrzése után engedélyeztek vagy tiltottak. Ezt a tényt az is bizonyítja, hogy a Richter Gyár gyógyszerkülönlegességeit ugyanúgy engedélyezi a miniszter, mint a többi esetleg egészen kis patikában gyártott azonos típusú gyógyszerekét. A gyógyszerkülönlegességek és titkos gyógyszerek gyártásával és értékesítésével elsősorban a nagy forgalmú gyógyszertárak tulajdonosai tudtak sikereket elérni. Nagyban hozzájárult ehhez az orvosokkal kiépített szoros együttműködés, gazdag szakmai tapasztalat és a jól felszerelt gyógyszerkészítő laboratórium. Később ez a látszólagos verseny az ipari gyógyszerészet javára dől el, amikor a szigorodó szakmai és gazdasági elvárásoknak a jól felszerelt gyógyszergyárak tudtak csak eleget tenni. A patikában dolgozó gyógyszerészek kísérletet tesznek még a *nostra mozgalom* keretén belül a patikai gyógyszerkészítés növelésére, remélve a gyári készítmények forgalmának csökkenését. Ez a célkitűzés nem éri el célját, a tömegesen jelentkező gyógyszerigényeket csak a gyógyszeripar képes kielégíteni.

Irodalom

1. Tatár Gy. Titkos összetételű gyógyszerek gyártását és forgalmazását szabályozó rendelet kialakulása. Gyógyszerészet. 2019;63:524-30. – **2.** K Karlovszky G. A gyógyszerkülönlegességek és titkos szerek ügyének törvényes rendezése. Gyógyszerészi Közlöny. 1903;19:606-8. – **3.** Gyógyszerkülönlegességek hivatalos bejelentése. Gyógyszerészi Közlöny. 1903;19:612. – **4.** A gyógyszerkülönlegességek bejelentésének módja. Gyógyszerészi Közlöny. 1903;19:628. – **5.** A gyógyszerkülönlegességek új szabályrendelete és a Magyar Gyógyszerészegylet. Gyógyszerészi Közlöny. 1903;19:646. – **6.** Zboray B. A gyógyszerkülönlegességekről kibocsátott szabályrendelet és a Magyar Gyógyszerészegylet részletes magyarázatát kérő felterjesztés. Gyógyszerészi Közlöny. 1903;19:651-4. – **7.** Zboray B. A gyógyszerkülönlegességekről kibocsátott szabályrendelet és a Magyar Gyógyszerészegylet részletes magyarázatát kérő felterjesztés. Gyógyszerészi Közlöny. 1903;19:667-71. – **8.** K Karlovszky G. A gyógyszerkülönlegességek bejelentésének módja. Gyógyszerészi Közlöny. 1903;19:683-6. – **9.** Belügyminiszteri leirat. A Magyarországi Gyógyszerészegyletnek a gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszerekről szóló szabályrendelet kiegészítését és magyarázatát kérő felirat tárgyában. Gyógyszerészi Közlöny. 1904;20:71-7. – **10.** A Magyarországi Gyógyszerészegyletnek a gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszerekről szóló szabályrendelet határozmányainak kiegészítése tárgyában. Gyógyszerészi Közlöny. 1904;20:85-6. – **11.** Gyakorlati közlemények. A gyógyszerkülönlegességek bejelentési módja. Gyógyszerészi Közlöny. 1904;20:71-2. – **12.** K Karlovszky G. A gyógyszerkülönlegességi szabályrendelet értelmezése és kiegészítése. Gyógyszerészi Közlöny. 1904;20:87-91. – **13.** Jármay Gy. A Budapesti Gyógyszerésztestület körözvénye tagjaihoz. Gyógyszerészi Közlöny. 1904;20:91-2.

TATÁR GY: *The regulation pertaining to the production and distribution of special drugs and drugs of secret composition*

A decades-long dispute and a number of attempts came to an end when the Decree of the Minister of the Interior – pertaining to the manufacturing and distribution of special drugs and drugs of secret composition – was adopted in 1903. The Decree entered into force only in 1907. It was the doctors who urged a more liberalised regulation regarding the distribution of the two subgroups of drugs (special drugs and drugs of secret composition) that were advertised in newspapers, medical and pharmaceutical journals by manufacturers and pharmaceutical wholesalers. The reason for this was the positive experiences the doctors had when using them in the treatment process. Prior to the adoption of the Decree pharmacies were forced to keep such drugs in stock despite the lack of relevant legal regulations. The Decree of the Minister of the Interior obliged the manufacturers and distributers to send all special drugs and drugs of secret composition – with the relevant documents – through the Ministry of the Interior to the National Public Health Committee. A committee of experts decided on the prohibition or authorisation of the drug. The Decree of the Minister of the Interior raised the overall quality of the supply of drugs in pharmacies because it prohibited the distribution of products unsuitable for healing. The possibility for pharmacies to manufacture and distribute special drugs and drugs of secret composition was specified in this Decree. It was the Minister of the Interior who granted authorization to pharmacies to manufacture and to distribute the two subgroups of drugs upon compliance with the required conditions.

4028 Debrecen, Vasváry Pál u. 30/B.
gyorgy.tatardr@gmail.com

Kedves 2021. évi Rozsnyay Mátyás Emlékverseny iránt érdeklődő Kollégák!

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

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

Balogh Nikoletta[1*], Schelz Zsuzsanna[2], Zupkó István[2]

Az emlődaganatok farmakoterápiás lehetőségei

Az emlődaganat a nők leggyakoribb rosszindulatú megbetegedése. Terápiája elsősorban sebészi, de teljes tumor-, és remissziómentesség komplex kemoradioterápiával érhető el. A kemoterápiás protokoll megválasztása a stádiumtól, szövettani típustól, hormonérzékenységtől és meghatározott molekuláris prognosztikai faktorok együttesétől függ. Az alkalmazott citotoxikus és endokrin szerek hatása jól ismert, használatukat korlátozhatja az emlőrák típusok széles spektruma, a terápiarezisztencia kialakulása és a szisztémás mellékhatások. A daganatterápia egyik mérföldköve a molekulárisan célzott terápia, amely térhódítása az onkológiai betegek prognózisát jelentős mértékben javította. Néhányat már széles körben alkalmaznak meghatározott típusú emlődaganatokban. Kutatások folynak újabb molekuláris célpontok, immunterápiás lehetőségek, szinergista kombinációk irányába, különösen előrehaladott és metasztatikus emlőrák hatékony terápiáját illetően, melyeket tanulmányunkban részletesebben ismertetni fogunk. Ezek közé sorolható továbbá az úgynevezett onkolitikus vírusterápia, mely az immunogén daganatok kezelési stratégiájának új reménysége lehet.

BEVEZETÉS

Az emlőrák a leggyakoribb rosszindulatú daganat a nők körében világviszonylatban. Nemzetközi felmérés szerint 2018-ban az emlőrák incidenciája 2 088 849 volt, amivel a világon a második leggyakrabban előforduló daganattípus. Magyarországon a leggyakoribb rosszindulatú elváltozás az emlőkarcinóma, a nők körében az összes karcinóma közel 22%-a, a női populáció 5-10%-ában fordul elő. Kor szerinti megoszlásáról 2016-os adatok alapján elmondható, hogy 30 éves kor alatt ritka, leginkább a genetikailag prediszponált populációban fordul elő, 40 éves kor felett előfordulása fokozatosan emelkedik, majd 60 éves kor körül éri el a csúcsát [1,2].

Az emlődaganat kialakulását elősegítheti a tartós ösztrogénexpozíció (a korai menarche, a késői menopauza), illetve a tartós ösztrogénbevitel (hosszú távú kombinált fogamzásgátló tabletta szedése, az ösztrogénpótlás), a nulliparitás, az obezitás, a mozgáshiány, az alkoholfogyasztás és a dohányzás. A familiáris, örökletes emlődaganat kialakulásáért két tumorszuppresszor gén a BRCA1 és BRCA2 mutációja felelős.

Emlőrák kialakulása során az emlő bizonyos hámszöveti sejtjeinek megváltozik a normális funkciója és a sejtproliferáció intenzívvé válik. Duktális eredetű emlődaganatoknál a folyamat a tejutak (duktuszok) hámbéléséből, míg lobuláris típusú daganatoknál az emlőmirigyek hámbéléséből indul ki. Ha a daganat még nem törte át a tejvezeték, illetve a mirigy alaphártyáját, *in situ* karcinómának nevezzük. A rosszindulatú folyamatra az emlőben és a környezetében tapintható csomó, a véres váladékozás, a bimbó behúzottsága, illetve az emlő deformitása hívhatja fel a figyelmet. Ennek érdekében fontos a rendszeres fizikális önvizsgálat. Diagnosztikájában fontos szerepet játszik a mammográfiás-, ultrahangos- és MRI vizsgálat. A szövettani mintavétel aspirációs- vagy vastagtű biopsziával történik.

Balogh Nikoletta 2020-ban szerzett diplomát a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Szakdolgozatának címe: *„Az emlődaganatok farmakoterápiás lehetőségei”*, mely egyben jelen közlemény témája is. Jelenleg Szegeden a BENU Dr. Kaiser Gyógyszertárban dolgozik főállású gyógyszerészként. 2020 szeptemberétől folytatja tanulmányát a Szegedi Tudományegyetem szakgyógyszerész képzésén. Érdeklődési körébe tartoznak a klinikai gyógyszertudományok, de önmagát leginkább gyógyszertárvezetői munkakörben tudja elképzelni a jövőben.

IMMUNHISZTOPATOLÓGIAI OSZTÁLYOZÁS

Az emlődaganat szövettani osztályozására a nemzetközileg is elfogadott TNM (tumorméret (T), nyirokcsomó státusz (N), távoli áttétek (M)) stádiumbeosztást alkalmazzuk, mely alapján négy fő kategóriába és

I. táblázat Molekuláris osztályozás a prediktív markerek alapján [4].

	Molekuláris alcsoport		
	Luminális	**HER2**	**Bazális**
Génexpresszió	HR expresszió. Luminális A nagyobb mértékben, mint a B.	HER2 fokozott expressziója, ER alacsony expressziója.	Bazális epitheliális és citokeratin gének fokozott expressziója. Alacsony ER- és HER2-génexpresszió.
Klinikai és patológiai jellegzetességek	~70%-a az invazív emlőrákoknak ER+/PR+. Luminális B típus HER2-overexpressziót mutathat.	~15%-a az invazív emlőrákoknak, ER-/PR-. Gyakran magas a hisztológiai grade és gyakoribb a nyirokcsomóáttét.	~15%-a az emlőrákoknak „Tripla negatív”: ER-/PR-/HER2 - negatív. BRCA1-diszfunkció.
Terápia és prognózis	Endokrin terápiára jó válasz, de az A és B típusok eltérő mértékben reagálhatnak. Kemoterápiára a luminális B jobban reagálhat. Prognózis jobb a luminális A esetén.	Trastuzumabra terápiás válasz. Antraciklinalapú kemoterápiára reagálnak. Általában rossz prognózis.	Endokrin- és trastuzumab terápia nem hatékony. Platinaalapú kemoterápiára és poli-ADP-ribóz-polimeráz-gátló kezelésre érzékeny. Általában rossz prognózis.

HR: hormonreceptor; ER: ösztrogén receptor; PR: progeszteron receptor

három alkategóriába sorolhatjuk az emlőkarcinómát. Ezek alapján elmondható, hogy az első stádiumú emlődaganat esetén a tumor nagysága nem kiterjedt, nyirokcsomó- és távoli metasztázis nem felfedezhető. Minél előrehaladottabb az emlődaganat, annál magasabb stádiumba lép, ahol nő a tumor átmérője, illetve nyirokcsomó és távoli áttétek alakulhatnak ki.

A molekuláris és immunhisztokémiai vizsgálatok segítik a patológiai diagnózist és a célzott daganatellenes terápia megválasztását a prognosztikai és prediktív faktorok meghatározásával. A jelenleg vizsgált prognosztikai és prediktív faktorok a szteroid receptor (ER/PR), HER2 státusz, illetve a Ki-67 index (ld. később). A vizsgált markerek alapján molekuláris klasszifikációt állítottak fel, melyet az **I. táblázatban** foglaltunk össze.

A HER2 (humán epidermális növekedési faktor receptor 2) egy tirozin-kináz receptor családba tartozó transzmembrán fehérje, amely extracelluláris és intracelluláris doménnel is rendelkezik. Aktiválódását követően különböző sejten belüli folyamatok révén fokozza a sejtproliferációt. A kódolását végző HER2 protoonkogén mutációja esetén a HER2-receptorok száma megsokszorozódik, amely az emlő daganatos sejtburjánzásához vezet. Szintén prediktív és prognosztikus markerként használható a Ki-67 (*marker of proliferation Ki-67*) nukleáris fehérje, amely a sejtciklus egyes fázisaiban a sejtproliferációt segíti elő. A Ki-67 index a pozitív tumorsejtmagok százalékos arányát adja meg az összes tumorsejtre vonatkoztatva. Szakirodalmi adatok alapján a magas Ki-67 index-szel rendelkező betegeknek szignifikánsan kedvezőtlenebbek a túlélési esélyek [3].

GYÓGYSZERES TERÁPIA

Az emlődaganat kezelésének eredményessége nagymértékben függ attól, hogy melyik stádiumban került felfedezésre. Kezelésére komplex onkológiai ellátás szükséges, amely magába foglalja a sebészeti beavatkozást, a sugárterápiát és a gyógyszeres kezelést.

Az egyre nagyobb mértékben fejlődő gyógyszerkutatásnak köszönhetően mára már sikerült olyan molekulárisan célzott támadásponttal rendelkező hatóanyagokat kifejleszteni, amelyek a régóta ismert és a terápiás protokollban is alkalmazott citotoxikus szerek mellett sokkal jobban tolerált mellékhatásprofillal és szelektivitással rendelkeznek. Az emlődaganatok jelenlegi kezelési protokollját a **II. táblázatban** foglaltuk össze.

Citotoxikus szerek

A citotoxikus kemoterápiás szerek alkalmazása történhet adjuváns és neoadjuváns formában. Adjuvánsan sebészeti beavatkozást követően alkalmazzuk az esetlegesen fennmaradt tumortömeg elpusztítására, míg neoadjuvánsan preoperatíve, a tumorméret csökkentése érdekében kerül alkalmazásra az adott szer. Citotoxikus szerekkel történő kezelés során adott kombinációkat használnak: docetaxel és ciklo-

II. táblázat Az emlődaganatok gyógyszeres terápiájának lehetőségei [5]

Korai emlőrák adjuváns kezelése (St.I-II.)				
HER2+			HER2-	
Anti-HER2 terápia: trastuzumab	**Kemoterápia:** antraciklin és taxán-alapú terápia	**HR+** Endokrin terápia: PM: AI, PrM: TAM+GnRH analóg	**HR-** (tripla negatív) antraciklin- platina származékok, ciklofoszfamid, metotrexát	**HR+** **Endokrin terápia:** PM: AI + TAM PrM: TAM + GnRH-analóg **Kemoterápia:** magas kockázat esetén
Loko-regionálisan előrehaladott emlőrák kezelése (St.III.)				
Neoadjuváns terápia				
Antraciklin alapú kemoterápia: antraciklin + ciklofoszfamid+ taxán		**HER2+** antraciklin alapú kezelés + trastuzumab, pertuzumab, lapatinib		**HR+** (primer kemoterápia helyett) PM: AI PrM: TAM+ GnRH analóg
Távoli áttétes emlőrák kezelése (St.IV.)				
Közepes kockázat			**Magas kockázat**	
Késői kiújulás, hosszú progressziómentes idő (lassú, kevés szervet érintő áttétképződés) **HR+, HER2-** Endokrin terápia szekvenciálisan (AI, TAM, fulvestrant, gesztagének; premenopauzában ovárium abláció)			Korai kiújulás, rövid progressziómentes idő (több szerv érintett) **HR-, HER2+** Kemoterápia + anti-HER2 kezelés (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib) HR+ esetben kemoterápia + endokrin terápia (szekvenciálisan) **Kemoterápiás szerek:** antraciklinek (liposzómás doxorubicin), taxánok, kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, eribulin, nab-paklitaxel, ixabepilon ciklofoszfamid, metotrexát, 5-FU, mitoxantron, mitomicin-C, platina származékok	

AI: aromatázgátló, 5-FU: 5-fluorouracil, HR+: hormonreceptor pozitív, HR-: hormonreceptor negatív, PM: posztmenopauzális, PrM: premenopauzális, TAM: tamoxifen

foszfamid (TC), doxorubicin és ciklofoszfamid (AC), az 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid (FAC), valamint a docetaxel, doxorubicin és ciklofoszfamid (TAC) kombinációk. Az említett hatóanyagok más-más támadásponttal rendelkeznek, ezáltal növelhető a kezelés hatékonysága, az egyes szerekből kisebb koncentráció szükséges, amivel csökkenthető a toxikus mellékhatás kialakulása.

Az 5-fluorouracil (5-FU) egy pirimidin típusú antimetabolit vegyület, mely inaktív és enzimatikus úton történő aktivációja révén a belőle keletkező aktív metabolitok, enzimek gátlásával és a genetikai állomány károsításával fejti ki hatását. Ezzel szemben a ciklofoszfamid az alkilezőszerek csoportjába tartozik, amely a DNS guanin bázisához kötődik kovalens kötés kialakítása mellett, ezzel gátolja a DNS-szintézist, a sejtosztódást és apoptózist indukál. A növényi terpenoidok csoportjába tartozó taxánok közül a docetaxel és paklitaxel, az előző szerekkel ellentétben sejtciklus-specifikusan fejti ki hatását, azáltal, hogy indukálják a tubulinok polimerizációját és gátolják a mikrotubulusok depolimerizációját megakadályozva ezzel a sejtek osztódását és szekréciós mechanizmusát.

A taxánok továbbfejlesztett változata a nab-paklitaxel, amikor a paklitaxel nanorészecske formájában albuminhoz van kötve. Ezzel a módosítással sikerült javítani mind a farmakokinetikai, mind a farmakodinámiás tulajdonságokon.

Végül a topoizomeráz-II enzim gátló csoportba tartozó antraciklinek a doxorubicin és epirubicin, szintén sejtciklus-specifikusak, és részben a DNS-enzim komplex stabilizálásával, részben az enzim DNS-hez való kötődése előtti gátlásával fejtik ki a hatásukat.

A citotoxikus szerek általában súlyos mellékhatásokat okozhatnak: úgymint csontvelő-depresszió, hányás, mukozitisz, xerosztómia, hajhullás, vese és májtoxicitás. Egyes szereknek jellegzetes mellékhatásai is lehetnek (5-FU esetén a kéz-láb szindróma, ciklofoszfamidnál a haemorrágiás cisztitisz, taxánoknál a túlérzékenységi reakció, míg az antraciklineknél a kardiotoxicitás).

Hormonterápia

Hormonterápia olyan emlődaganatos betegeknél alkalmazandó, akiknél a szövettani vizsgálat során kimutatható a hormon-receptor pozitivitás (ER, PR). Az endokrin szerek önállóan vagy citotoxikus szerekkel, illetve anti-HER2 kezeléssel kombinálhatóak. A hatóanyag kiválasztásában a hormon-receptor expresszió mellett a menopauzális státuszt kell figyelembe venni.

Legelterjedtebben az antiösztrogén hatású, nem szteroid-szerkezetű tamoxifent alkalmazzák, amely egy úgynevezett szelektív ösztrogén receptor modulátor (SERM), mivel a daganatellenes hatását az emlőben az ER-α gátlásával fejti ki, azonban a máj, az endometrium, illetve a csont felszínén lévő ösztrogénreceptoron keresztül agonista hatással rendelkezik.

Tamoxifen-rezisztens esetben javasolt aromatázgátlók az anasztrozol és letrozol. Ezek reverzibilis enzim-inhibítorok, amelyek az androszténdion és tesztoszteron ösztronná és ösztradiollá történő átalakítását gátolják.

A premenopauzában lévő emlődaganatos nők esetében szükségessé válhat a petefészek hormontermelésének leállítása, amely műtéti úton történő petefészek eltávolítással vagy gyógyszeres kezeléssel történhet. Az ovárium ablációt szubkután GnRH analógokkal (goszerelin, triptorelin, leuprorelin) végzik, melyek kis koncentrációban indukálják, míg nagy dózisban, tartósan adva gátolják az ösztrogén termelését. Az endokrin szerek mellékhatásai a következők lehetnek: hőhullám, álmatlanság, oszteoporózis, mélyvénás trombózis, szekunder endometrium karcinóma.

Molekulárisan célzott terápia

A HER2 receptor extra- és intracelluláris doménje szelektív támadáspontként szolgál. Az extracelluláris domén négy aldoménből épül fel, a trastuzumab a IV-es, a pertuzumab a II-es aldomén szelektív ligandja. A trastuzumab a HER2 pozitív emlődaganat standard terápiájának része. A trastuzumab aktiválja az antitest-függő celluláris citotoxicitást (ADCC) és a természetes ölősejteket, valamint csökkenti a sejtproliferációt, a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) termelését és apoptózist indukál. Adjuváns és neoadjuváns alkalmazásában hatékonyabb kemoterápiás szerekkel kombinálva. Kardiotoxikus mellékhatása miatt antraciklinekkel nem kombinálható. Neoadjuvánsan alkalmazható kettős receptor blokád (trastuzumab és pertuzumab), mely szignifikánsan javítja a teljes terápiás választ [6].

A HER2 pozitív emlődaganatok újabb terápiás lehetősége a trastuzumab emtansine (T-DM1), ami egy antitest-hatóanyag konjugátum. Az emtansine egy tubulinméreg, mely az antitest kötődése révén bejut a sejtbe, majd a tumorsejt károsodását okozza. Fázis III. vizsgálatok alapján a T-DM1 szignifikánsan javította a progressziómentes túlélést és teljes túlélést HER2 pozitív metasztatikus emlődaganatban előzetesen anti-HER2 alapú terápiával kezelt betegek esetén [7].

A HER2 receptor intracelluláris domén ligandjai az úgynevezett tirozin-kináz inhibitorok. A lapatinib egy reverzibilis kis molekulasúlyú tirozin-kináz gátló, melyet *per os* alkalmaznak. Metasztatikus HER2 pozitív emlődaganat esetén, kemoterápiával vagy trastuzumabbal kombinálva hatékony. A neratinibnek szintén metasztatikus HER2 pozitív emlődaganatban van jelentősége.

A ciklin-dependens kináz 4/6 inhibitorok endokrin kezeléssel kombinálva első vonalbeli vagy másodvonalbeli terápiaként vannak számontartva hormon receptor pozitív, HER2 negatív, előrehaladott vagy metasztatikus emlőkarcinómában, mivel hormon receptor pozitív daganatban a CDK 4/6 enzim fokozott aktivitása figyelhető meg. Dózistól függően gátolják a sejtciklus G1/S-fázisba való átmenetét, ezáltal fejtik ki daganatgátló hatásukat. Klinikailag alkalmazott képviselőik a palbociklib, abemaciklib és ribociklib. *Per os* adhatóak, leggyakoribb mellékhatásként leukopéniát, neutropéniát és vérszegénységet okoznak. Ribociklib és endokrin terápia kombinációja fázis III. klinikai vizsgálatban (Monaleesa-7) szignifikánsan növelte a progressziómentes és teljes túlélést (70,2% vs. 46%) [8].

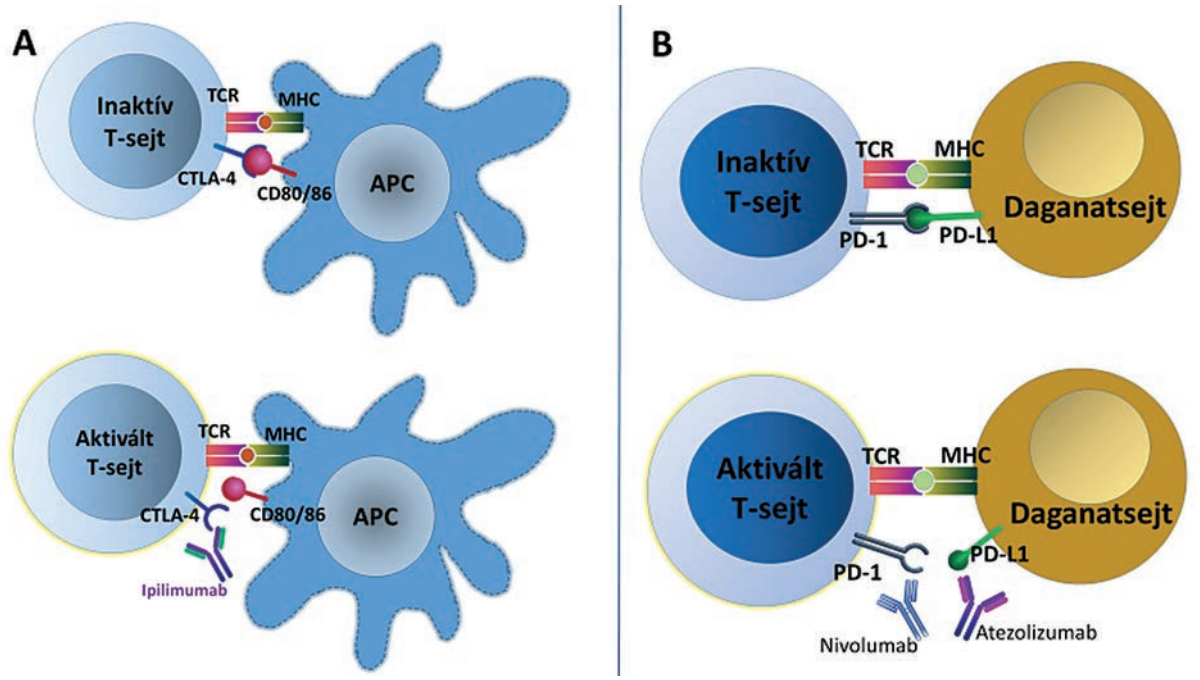
A PARP-enzimek (poli-ADP-ribóz-polimeráz enzimek) a DNS-repair mechanizmusában játszanak szerepet, a DNS egyik láncán bekövetkező törés helyreállítását végzik. Az enzim gátlása a DNS kettős spirál töréséhez vezet. Legismertebb hatóanyag az olaparib. PARP-gátló terápiát csak BRCA 1/2 génmutációval rendelkező emlőrák kezelésében lehet alkalmazni, mivel egészséges sejtekben a DNS kettős spirál töréseit a homológ rekombináns javító enzim képes megakadályozni, azonban ehhez megfelelően működő BRCA1 és 2 gén szükséges. BRCA génmutáció esetén a javító enzim nem képes a helyreállító mechanizmust végrehajtani, ami genom instabilitást és daganatsejt pusztulást eredményez. Az olaparib *per os* alkalmazható.

EMLŐDAGANATOK IMMUNTERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI

Bár a radioterápia, kemoterápia, sebészi megoldás, hormonterápia és HER2-célzott molekuláris terápia fejlődése növelte az emlőkarcinóma terápiájának hatékonyságát, még nem létezik optimális megoldás a metasztatikus és tripla negatív (ER/PR-negatív, HER2-negatív) emlőkarcinóma kezelésére. Az utóbbi években ígéretes eredményeket értek el a tumorellenes immunválaszt befolyásoló immunmodulátor szerek tekintetében. Igazolódni látszik egy tudományos hipotézis, mely feltételezi, hogy mutációra erősen hajlamos tumorok esetén, a tumorellenes limfocita sejtek „kimerülnek" és immuntolerancia alakul ki a tumorsejtek *escape* mechanizmusaival szemben. Az *escape*" mechanizmus során a meggyengült immunvédekezés elől „megmenekülnek" a transzformálódott tumorsejtek és szisztémás megbetegedést okoznak. Az MHC I molekula downregulációja, vagy a PDL-1 (programozott sejthalál receptor ligand 1) molekula fokozott sejtfelszíni expressziója, tumorspecifikus antigének csökkent expressziója vagy mutációja, koinhibitoros receptorok upregulációja a „kimerült" T-sejtek felszínén (PD1, CTLA4), antiinflammatorikus tumor mikrokörnyezet (IL10, TGF-B, IDO) vagy immunszuppresszív tumor környezet (regulátoros T-sejtek) nehezítheti meg a daganatterápiát.

Agresszív, immunogén daganatok eliminációjához és relapszusának megelőzéséhez két tényező szükséges: a tumort infiltráló immunsejtek jelenléte és ezek megfelelő tumorellenes aktivitása. Az emlődaganatokról, korábbi feltételezésekkel ellentétben, újabb vizsgálatok azt mutatják, hogy a tripla negatív emlődaganatok nagyobb, a HER2-pozitív emlődaganatok pedig kisebb arányban immunogének.

Az immunterápiának három különböző formája ismert jelenleg: immun ellenőrzőpont inhibitorok (*immune checkpoint inhibitors*, ICIs), antigén-specifikus immunsejt transzfer és a tumorsejt vakcináció. Az immun ellenőrzőpont blokád, amelyet *Allison* és *Hondzso* munkássága nyomán fejlesztettek ki, a leghatékonyabb kezelési stratégia, és ezen a területen zajlanak a legintenzívebben a klinikai vizsgálatok. Továbbá a *Food and Drug Administration* (FDA) már több CTLA-4 és PD-1/PD-L1 monoklonális antitestet engedélyezett különböző daganattípus terápiájában. A jelenleg folyamatban lévő kutatásokban vizsgálják neoadjuváns és adjuváns, monoterápiában és kombinációban történő alkalmazásukat. A pembro-



1. ábra Az immunellenőrzőpont-gátlók hatásmechanizmusa. (A) A CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita asszociált antigén-4) ellenes antitestek a gátló sejtfelszíni molekulához kötődve elősegítik a T-sejtes immunválaszt. (B) A PD-1 (programozott sejthalál-1) és PD-L1 (programozott sejthalál-1 receptor ligand) ellenes antitestek gátolják ezen sejtfelszíni fehérjék immunválaszt gátló hatását, hozzájárulnak a T-sejtek aktivációjához. (Rövidítések: TCR: T-sejt receptor, MHC: fő hisztokompatibilitási komplex, APC: antigénprezentáló sejt)

lizumab és nivolumab két monoklonális antitest, amely a PD-1 receptort célozza, ami egy transzmembrán fehérje a T-sejtek felszínén. A pembrolizumab egy humanizált, a nivolumab pedig egy humán monoklonális antitest, ami közvetlen támadja a PD-1 receptort. A PD-1 receptorhoz történő kötődés gátolja az interakciót a PD-1 receptor és PD-1 ligand között, ezáltal kialakul az immunválasz az abnormális tumorsejtek ellen (**1. ábra**). A pembrolizumab alkalmazása első vonalbeli monoterápiaként PD-L1 pozitív metasztatikus tripla negatív emlőtumorok esetén bíztató kezdeti eredményeket mutatott [9]. Az atezolizumab, avelumab és durvalumab monoklonális antitestek szintén a PD-L1-et célozzák a tumorsejtek felszínén (**1. ábra**). Az atezolizumab humanizált IgG1 izotípusú monoklonális antitest, míg az avelumab és durvalumab humán IgG1 monoklonális antitest. Az atezolizumab nab-paclitaxel kombinációs terápia a PD-L1 pozitív, tripla negatív emlődaganatok első vonalbeli terápiája lehet a jövőben [10]. A tremelimumab egy citotoxikus T-limfocita-asszociált protein-4 inhibitor. A CTLA-4 egy protein a citotoxikus T-limfocitán, mely gátolja a T sejtes aktivációt, kötődve a CD80/CD86 molekulához (**1. ábra**). Ha gátoljuk a folyamatot, a T sejtek aktivációs kaszkádja kiterjedt tumorsejt pusztuláshoz vezet. Több folyamatban lévő kutatás zajlik emlődaganatban történő alkalmazásukat illetően.

PREOPERATÍV ONKOLITIKUS VÍRUSTERÁPIA

Az onkolitikus vírusok felfedezése és kifejlesztése egy új irányvonal az előrehaladott rosszindulatú daganatok bioterápiájában. Különböző mechanizmusok által képesek indukálni az antitumor immunitást, szelektíven elpusztítani a tumorsejteket. Számos vírustörzs alkalmas onkolitikus módosításra, például: adenovírus, reovírus, *herpes simplex* vírus, vaccinia vírus és enterovírus. Az onkolitikus terápia szignifikánsan növeli bizonyos daganattípusok esetén az immunterápiás és kemoterápiás kezelések effektivitását. Emlődaganatban történő alkalmazásukkal kapcsolatosan számos kutatás jelenleg is folyik.

Egy kanadai kutatócsoport preklinikai kontrollált kísérleteket végzett neoadjuváns onkolitikus vírus kezelés és ICIs immunterápia kombinációjával tripla negatív emlőtumoros egér modellben. Többlépéses modellt alkalmaztak: 1: beoltás emlőtumor sejtekkel, 2: kezelés onkolitikus vírusokkal, 3: tumor sebészi eltávolítása, 4: újraoltás emlőtumor sejtekkel, 5: ICIs terápia. Az onkolitikus Maraba vírussal oltott csoportban a primer daganat csökkent növekedését és áttétek csökkent megjelenését tapasztalták. Továbbá direkt immunterápia nélkül is az onkolitikus vírussal oltott egerek 20-30%-a teljesen meggyógyult, illetve az utánkövetés során a másodlagos tumor mérete is kisebbnek bizonyult a kontroll csoporthoz képest. Az onkolitikus Maraba vírussal oltott csoportban nagyszámú immunsejt infiltrációt és erős interferon-1 dependens antitumor immunválaszt figyeltek meg, mely proinflammatorikus állapotot hozott létre a tumorban. Emellett a víruskezelést követően fokozott PD-L1 expressziót detektáltak, ezáltal PD-L1 inhibitor kezelés hatékonynak bizonyulhat. Az oltott csoportban az egerek 60-90%-ban meggyógyultak, míg a kontroll csoport immunterápiára refrakternek bizonyult, mely azt mutatja, hogy a refrakter mellrákot az onkolitikus vírus érzékenyíti immunkezelésre [11].

Tripla negatív emlődaganat kezelésében hatékony alternatíva lehet a jövőben az onkolitikus vírus terápia önmagában, de leginkább kombinációban a tumor immunterápiás szenzibilizációja révén.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az emlődaganat a nők leggyakoribb rosszindulatú megbetegedése nemzetközileg és hazánkban egyaránt. Ma már hatékony szűrési program áll rendelkezésre, mely segítségével már a tünetmentes elváltozások is detektálhatók, ezáltal korai stádiumban eredményesen kezelhetők. Az előrehaladott stádiumban észlelt elváltozások kezelése manapság is nagy kihívást jelent és multidiszciplináris megközelítést igényel. Terápiája elsősorban sebészi, de teljes tumor-, és remisszió mentesség komplex kemoradioterápiával érhető el. A kemoterápiás protokoll megválasztása a stádiumtól, szövettani típustól, hormonérzékenységtől és meghatározott molekuláris prognosztikai faktorok együttesétől függ. Az alkalmazott citotoxikus és endokrin szerek hatása jól ismert, használatukat korlátozhatja az emlőrák típusok széles spektruma, a terápiarezisztencia kialakulása és a szisztémás mellékhatások. A daganatterápia egyik mérföldköve a molekulárisan célzott terápia, mely térhódítása az onkológiai betegek prognózisát jelentős mértékben javította. Néhány ilyen módszert már széles körben alkalmaznak meghatározott típusú emlődaganatokban. Kutatások folynak újabb molekuláris célpontok, immunterápiás lehetőségek, szinergista kombinációk

irányába, különösen előrehaladott emlőrák hatékony terápiáját illetőleg. A kutatási fázisban lévő onkolitikus vírusok és immunterápiás gyógyszerek alkalmazása egy forradalmian új irány az emlődaganat onkoterápiájában, mely a jövőben az emlőrák terápiás palettájának részévé válhat.

Irodalom

1. Age standardized (World) incidence rates, breast, all ages, 2018. http://gco.iarc.fr/today. – **2.** Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és-mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. Orv Hetil. 2017;158:84-89. – **3.** Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. Breast Cancer Res Treat. 2013;139:539-52. – **4.** Láng I, Kahán Zs, et al. Az emlőrák korszerű gyógyszeres kezelése. Orv Hetil. 2012;153:56-65. – **5.** A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve az emlődaganatok ellátásáról (2014). – **6.** Pernas S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer. Cancer. 2018;124:4455-66. – **7.** Martínez MT, Pérez-Fidalgo JA, et al. Treatment of HER2 positive advanced breast cancer with T-DM1: A review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;97:96-106. – **8.** Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;381:307-16. – **9.** Katz H, Alsharedi M. Immunotherapy in triple-negative breast cancer. Med Oncol. 2017;35:13. – **10.** Kagihara JA, Andress M, Diamond JR. Nab-paclitaxel and atezolizumab for the treatment of PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: review and future directions. Expert Rev Precis Med Drug Dev. 2020;5:59-65. – **11.** Mullins-Dansereau V, Petrazzo G, et al. Pre-surgical oncolytic virotherapy improves breast cancer outcomes. Oncoimmunology. 2019;8(11):e1655363.

Balogh N, Schelz Zs, Zupkó I: *Pharmacotherapeutic options in the treatment of breast cancer*

Breast cancer is the most common malignancy in women. Its therapy is primarily surgical, but complete tumor-, and remission-free treatment can be achieved by complex chemoradiotherapy. The choice of chemotherapy protocol depends on the stage, histological type, hormone sensitivity, and combination of specific molecular prognostic factors. The effects of the cytotoxic and endocrine agents are well known and the application may be limited by the broad spectrum of breast cancer types, the development of therapeutic resistance and systemic side effects. One of the milestones of tumor therapy is molecularly targeted therapy, the spread of which has significantly improved the prognosis of cancer patients. Some are already widely used in certain types of breast cancers. Research is underway to the effective therapy of new molecular targets, immunotherapeutic options, synergistic combinations, especially advanced and metastatic breast cancer, of which is written in details in our study.

[1] BENU Dr. Kaiser Gyógyszertár, 6727 Szeged, Algyői út 1.
[2] SZTE, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös utca 6.
*levelező szerző: baloghnikoletta111@gmail.com

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatók

MGYT TÁVOKTATÁS

Kreditpontos távoktatási program

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

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

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság 2021. évi szabadon választható továbbképzései

Kedves Kollégák!

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

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

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

Továbbképzéseinkről szeretnénk visszacsatolást is kapni, ezért érdekelne az Önök véleménye Bennünket, hogy milyen témákról, milyen helyszíneken hallanának szívesen. A honlapon megtalálható a továbbképzéssel kapcsolatos kérdőívünk, amelynek a kitöltése nem vesz igénybe néhány percnél többet.

Reméljük, hogy találkozunk a következő félévben továbbképzéseinken!

Üdvözlettel:
Prof. Bácskay Ildikó
MGYT Továbbképzési titkár

2021. I. félévi továbbképzések

Időpont	Helyszíne	Továbbképzés címe	Előadó	Előadáscím
2021. március 20.	**Budapest**	**Étrendkiegészítők**	*Dr. Horacsek Márta*	Élelmiszerek és Gyógynövények
Moderátor: *Prof. Bácskay Ildikó*			*Csengeri Éva*	Az étrend-kiegészítők jogi szabályozása és aktualitásai
			Lippainé Fekete Judit	Specifikus csoportoknak szánt élelmiszerek szabályozása és aktualitásai
			Prof. Dr. Martos Éva	Étrendkiegészítők felhasználása a gyakorlatban
			Dr. Váradi Judit	Étrendkiegészítők fejlesztése és gyártása / teszt
2021. április 10.	**Debrecen**	**Modernkori betegségek előfordulása és ellátása a gyógyszertári gyakorlatban**	*Dr. Gesztelyi Rudolf*	Az *asthma bronhiale,* COPD korszerű farmakoterápiája
			Dr. Juhász Béla	Gyógyszeres interakciók az expediálás tükrében
Moderátor: *Dr. Gombos Margit Anna*			*Prof. Szilasi Mária*	Ambuláns tüdőgyógyászati rehabilitáció
			Dr. Borcsiczki Dóra	Gyermekbetegségek felnőtt korban

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

Berthótyné Kuba Katalin[1]*, Proszenikov Anita[2]

A Formulae Normales VIII. kiadásával járó változások

Újdonságokról és módosításokról gyakorló gyógyszerész szemmel

A *Formulae Normales* a magisztrális gyógyszerkészítés egyik alappillére. A gyógyszerész (és az orvos) számára az OGYÉI által biztonságosan alkalmazhatónak nyilvánított vényelőiratokat és a betartandó szabályokat jelenti. A jelen közleménnyel útjára induló közleménysorozat a FoNo új – első körben elektronikus – kiadásával megjelenő változásokat járja körül, miközben a gyógyszerészi szakmát (hivatást) és a szakmai kompetenciákat támogató jellemzőit is igyekszik feltárni. A FoNo VII. kiadása óta eltelt majdnem két évtizednyi idő a receptúrák és általános előírások szakmai felülvizsgálatát tette szükségessé. A FoNo VIII. megjelenésekor bevezetésre kerülő újítások kiindulópontnak tekinthetőek; az eFoNo forma a későbbi dinamikusabb változások és változtatások lehetőségét vetíti előre, megkönnyítve azok megvalósulását.

BEVEZETŐ GONDOLATOK

Miért van szükség napjainkban is a kezelő orvos által előírt egyedi receptekre és a FoNo-ra, vagyis a magisztrális gyógyszerkészítésre? Az orvoslás egyes területei (pl. bőrgyógyászat, gyermekgyógyászat, geriátria, ritka betegségek kezelése) kifejezetten támaszkodnak a magisztrális gyógyszerkészítésre, mivel az egyedi, egyénre szabott gyógyszerelést biztosít. A FoNo-ban megjelenő előiratok átmenetet képeznek az adott betegre szabott egyedi összetételű gyógyszerkészítmények, valamint a betegek nagy többségénél alkalmazható gyári (nagy tételben gyártott) gyógyszerkészítmények között. A FoNo új receptúrákkal kibővített VIII. kiadásának megjelenése a teljes magisztrális gyógyszerkészítés megújulása iránti igényt szolgálja.

A FoNo-ban szereplő gyógyszerkészítési előírások és egyedi összetételek reflektálnak a gyógyszeres terápiára és gyógyszertechnológiára vonatkozó korszerű orvosi és gyógyszerészeti ismeretekre, valamint megfelelnek a mindenkori szabályozásoknak és követelményeknek. Az előző kiadás megjelenése óta eltelt időszakban mind a terápia, mind a technológia jelentős fejlődésének következtében a készítményekkel szembeni követelmények is bővültek. Bizonyos mértékben változtak a rendelkezésre álló gyógyszeranyagok is. A szerkesztés során ezek az elengedhetetlen és előremutató változások beépítésre kerültek az új kiadványba a hazai magisztrális gyógyszerkészítés alapjainak és a FoNo megszokott felépítésének megtartása mellett. A szerkesztés során figyelembe veendő harmonizációs szempontokat az **1. ábra** mutatja.

Berthótyné Kuba Katalin szakgyógyszerész, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Módszertani és Egyedi igénylések Osztályának munkatársa. A Semmelweis Egyetemen végzett 2000-ben, majd 2004-ben gyógyszerhatástanból szerzett szakvizsgát. Másfél évtizeden át közforgalmú patikában dolgozott, így a gyógyszertári gyakorlat igen közel áll hozzá. 2018-ban került az OGYÉI-be, azóta a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvet érintő, illetve módszertani kérdésekkel foglalkozik és bekapcsolódott a *Formulae Normales* VIII. kiadásának szerkesztési feladataiba is.

A FoNo VIII. SZERKESZTÉSE

A FoNo VIII. a *Széchenyi 2020* programon keresztül valósul meg az *Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program* (EFOP) keretén belül. Az EFOP 1.9.6-16-2017-00001 számú projekt címe „*Elektronikus egészségügyi ágazati fejlesztések*”, amelynek az eFoNo VIII. megjelentetése csak egy kis szeletét képezi. Ezen projekt célja az egészségügyi ágazat hatékonyságának növelése és

1. ábra Harmonizációs szempontok a FoNo VIII. szerkesztése során

a lakosság részére nyújtott szolgáltatások minőségének fejlesztése. A program jellege miatt első körben nem nyomtatott, hanem elektronikus formában van lehetőség a *Formulae Normales* VIII. kiadására.

A fejlesztés további célja az egészségtudatosság támogatása. Bármely egészségügyi (vagy egyéb) szolgáltatást felhasználó ember információhoz való viszonya sokat változott az információs és kommunikációs technológia fejlődésének hatására. Már nem elég a szóban elhangzó ismeret, mi magunk is szeretünk mindenről azonnal és ott, helyben tájékozódni, meggyőződni, így az egészségünket érintő tartalmaknak is minél gyorsabban és alaposabban utánanézni. Ezt segíti elő az eFoNo VIII.-ban megjelenő új szemlélet, amely a felhasználó, a beteg információhoz történő közvetlen hozzáférését is fontos tényezőnek tekinti. Ezért jelennek meg az orvosi és gyógyszerészi cikkelyek mellett újdonságként a betegtájékoztató cikkelyek is.

A szerkesztés szempontjai, lépései

A FoNo VIII. szerkesztésének (**2. ábra**) korai időszakában az OGYÉI felhívására több száz receptjavaslat érkezett az Intézethez. A szerkesztőbizottság célja az volt, hogy „nem íróasztal mellett készült", hanem a gyakorlatban használt összetételekkel történjen a *Formulae Normales* VIII. kiadásának frissítése.

A FoNo, a benne szereplő összetételek gyűjtemény jellege mellett egy példatár is, amelyet gyakran akkor is kinyit a „magizó" gyógyszerész, amikor az orvos egyéb magisztrális gyógyszert rendel, vagy közvetlenül a beteg kérésére egyedi összetételű magisztrális készítményt szeretne összeállítani. Fontos, hogy a FoNo-ban hatásos és jól elkészíthető, a napi orvosi és gyógyszerészi gyakorlatba illeszkedő, korszerű készítmények szerepeljenek.

Gyakorló gyógyszerészek részéről különböző gyógyszerformákra számos javaslat érkezett, amelyek közt gyakori volt az átfedés, a hasonló összetétel. A FoNo VIII. receptjavaslatok összeállítása előtt külföldi magisztrális receptúrák (pl. Belga FoNo, *Deutsche Arzneimittel Codex*, *Pharmacopoea Helvetica*) áttekintése és azok egyes összetételeinek kiválasztása (pl. *Unguentum ad fissuram*) is megtörtént. A receptjavaslatokat egy orvosokból és gyógyszerészekből álló csoport értékelte orvosbiológiai, gyógyszertechnológiai, illetve megvalósítási (pl. a komponensek beszerezhetősége) szempontok szerint. Gyári készítményeket tartalmazó javaslatok esetén a munkacsoport megvizsgálta a megfelelő hatóanyag pozitív listára vételének lehetőségét, mivel a FoNo-s vényelőiratokban továbbra sem szerepelnek forgalomba hozatalra engedélyezett készítmények [1]. Az is fontos értékelési szempont volt, hogy – az Európa Tanács magisztrális gyógyszerkészítést szabályozó ajánlásának [2] értelmében – ne legyen azonos összetételű törzskönyvezett készítmény forgalomban Magyarországon.

A munkacsoport bizonyos felvételre szánt cikkelyjavaslatok és egyes FoNo VII. cikkelyek esetén is kérte az OGYÉI Laboratóriumának, illetve egyetemi laboratóriumok (pl. Semmelweis Egyetem) véleményét, vizsgálatát (pl. kúpok). Ezen kívül az egyes szerkesztési kérdésekbe, valamint az elkészült FoNo véleményezésébe bevonta a hazai orvosi és gyógyszerész szakma számos képviselőjét (pl. Magyar Gyógyszerészi Kamara, Gyógyszerésztudományi Karok, Egészségügyi Szakmai Kollégium tagozatok).

Mind a hagyományos FoNo VII. cikkelyek, mind az új cikkelyjavaslatok esetében nagy hangsúlyt kapott, hogy gyógyszertári körülmények között jól elkészíthető, kémiailag, fizikailag és mikrobiológiailag stabil összetételek kerüljenek az új FoNo kiadásba.

AZ „ÁLTALÁNOS TUDNIVALÓK" ÉS A „TECHNOLÓGIAI VEZÉRFONAL" VÁLTOZÁSAI

Az új FoNo elején a fontos változások és kiegészítések többsége az *„Általános tudnivalók"* és *„Technológiai vezérfonal"* című fejezetekben került összefoglalásra, amelyeket érdemes alaposan áttanulmányozni az egyedi vényelőiratok megismerése előtt (és közben). A továbbiakban ezekről az általános változásokról következik egy áttekintés a mindennapi gyógyszertári munka támogatására.

2. ábra A FoNo VIII. szerkesztésében résztvevő szakértő csoportok és szervezetek

Fontosabb általános változások

Mivel a FoNo VIII. mind a készítmények neve, mind az összetevők neve esetében teljes mértékben a Ph. Hg. VIII. latin és magyar nomenklatúráját alkalmazza [1], találkozhatunk olyan FoNo VII.-ben szereplő összetétellel, amely megváltozott néven szerepel az új kiadásban (pl. *Unguentum carbamidi FoNo VII.* → *Unguentum urei FoNo VIII.*).

A FoNo korábbi kiadásaiból ismert vényelőiratok változatlan elnevezése alatt módosított összetételek, dózisok és egyéb utasítások is szerepelhetnek. Emiatt az új FoNo megjelenését követően kiemelten fontos az érvényes receptúra alapján és nem rutinból végezni a magisztrális gyógyszerkészítést. A kezdeti időszakban érdemes lehet ezeket a változásokat egyeztetni a készítményt rendelő orvos kollégákkal, a későbbi félreértések elkerülése érdekében. Néhány példa ezen változások közül:

- A megújult receptúrájú *Adeps solidus compositus* miatt módosult a végbélkúpok többségének összetétele.
- A steril szűréses eljárás bevezetése miatt az összes szemészeti készítmény készítési metodikája megváltozott.
- A pozitív lista változása nyomán számos receptúra esetében a bórsav és a borax elhagyásra került (pl. *Pasta antirheumatica FoNo VIII.*, *Sparsorium antimycoticum FoNo VIII.*, *Suspensio siccans FoNo VIII.*).
- Jellemzően a bórsav, borax tartalmú készítmények dózisa vagy adagolása is módosult (pl. *Solutio acidi borici FoNo VIII.*, *Unguentum boraxatum FoNo VIII.*).
- A nátrium-bromid pozitív listáról történő kivezetésének következtében az *Elixirium thymi compositum* összetétele, és emiatt a megszokott íze is, változik.
- Bizonyos hatóanyagok kevesebb mellékhatással rendelkező, hasonló hatású hatóanyaggal kerültek helyettesítésre (pl. *Unguentum contra oxyurim FoNo VII.* → *Unguentum ad oxyurim cum chlorhexidino FoNo VIII.*).
- Néhány teakeverék összetételaránya megváltozott, vagy egy-egy komponens cseréje történt (pl. *Species laxans FoNo VIII.*, *Species carminativa FoNo VIII.*).
- Egyéb megfontolásokból módosult receptúrával szerepel az új kiadásban többek között az *Oculogutta chloramphenicoli*, az *Oculogutta neonatorum*, a *Gutta ethylmorphini* vagy a *Klysma chlorali pro infante FoNo VIII.* is.

Néhány összetétel esetében a pozitív listán megadott minőségi követelményeken felül további kritériumok kerültek meghatározásra a gyógyszeranyagok kapcsán, mivel azok speciális minősége fontos szerepet játszik az elkészíthetőségnél. Ezen készítményekhez csak olyan alapanyag használható fel, amely mind a pozitív lista előírásainak, mind pedig a FoNo VIII. egyedi cikkelyében található kiegészítő követelményeknek megfelel. Erre példa a *Solvens viscosa pro oculoguttis cum cetrimido FoNo VIII.* alapkészítményben a *hydroxyaethylcellulosum* komponens minősége.

Az új kiadásban már nem szerepel higanytartalmú tartósítószerrel készült készítmény, az Európai Uniós elvárásoknak megfelelően. A parabénmentesség elősegítésére bizonyos esetekben a vényelőiratok alternatív tartósítószerrel (pl. kálium-szorbát) történő készítés lehetőségét is megadják. Ahol pedig lehetőség nyílt, ott parabéneket nem tartalmazó készítmények felvételére is sor került.

A FoNo korábbi kiadásához képest az új kiadás nem engedélyezi porösszetételek gyógyszertári tablettázását, mivel ezen gyógyszerforma a jelenlegi követelményeknek megfelelő minőségben nem állítható elő gyógyszertári körülmények között. A gyógyszertári kapszulázás azonban továbbra is engedélyezett alternatíva marad.

A gyógyszerkészítmények adagolás-leírásánál alkalmazott életkori beosztások megváltoztak a korábbi kiadáshoz képest, igazodva az érvényben lévő ajánlásokhoz [3]. Az összehasonlítást az **I. táblázat** segíti.

Tárolási körülmények, felhasználhatósági időtartam

A tárolási körülmények is kisebb átalakításra kerültek. A 2–8°C-ot jelentő hőmérséklet-tartomány korábbi „*hideg helyen tartandó*” jelölését a „*hűtőszekrényben tartandó*” váltotta fel. Mivel a betegeknél a 8–15°C-os „*hűvös hely*” biztosítása nem életszerű,

I. táblázat A korábbi és új életkori beosztások összehasonlítása

Életkori csoport neve	FoNo VII.	FoNo VIII.
Újszülött *(neonatus)*	2 hónapos korig	27 napos korig
Csecsemő és kisded *(infans)*	3–12 hónapos	1–23 hónapos
Kisgyermek *(parvulus)*	1–6 éves	2–6 éves
Gyermek	7–15 éves	7–14 éves
Serdülő	-	15–17 éves
Felnőtt *(adultus)*	16 éves kor felett	18 éves kor felett

így ez a tárolási utasítás nem szerepel sem a betegtájékoztatókban, sem a szignatúrákon. Az érintett készítmények gyógyszerészi cikkelye azonban kibővült az „*Eltartás gyógyszertárban*” ponttal, amely alapján a „*hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó*” tárolási lehetőségek közül választhat a gyógyszerész (pl. *Unguentum hydrosum FoNo VIII.*).

A FoNo VIII.-ban található készítmények és alapkészítmények felhasználhatósági időtartamának általános elvei nem változtak. Azonban egyes szemcseppek esetében újításként bevezetésre került a *fagyasztásos tárolás* lehetősége, amellyel maximum 1 hónappal meghosszabbítható a felhasználhatósági idő.

A Technológiai vezérfonal főbb változásai

Az új FoNo „*Technológiai vezérfonal*” című fejezete elején található bevezetés a korábbi kiadáshoz képest bővebben ismerteti a magisztrális gyógyszerkészítéssel és gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos fontos fogalmakat, követelményeket és szabályzókat, valamint rövid elméleti áttekintést nyújt azokról. Többek között szó esik a gyógyszerkészítmények köztitermékeinek tekinthető, iparilag előállított alapkészítmények (galenikumok) felhasználhatóságáról. Továbbá itt szerepel az az információ is, hogy alapvetően a FoNo receptjei összetevőként ugyan nem tartalmaznak forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszert, a vitamint (pl. A- és E-vitamin) tartalmazó bőrgyógyászati készítmények azonban ez alól praktikus szempontok miatt kivételt képeznek. Vagyis az A- és E-vitamint tartalmazó FoNo-s receptúrák készítése során használhatóak a cikkelyekben megadott vitamin-koncentrációjú forgalomba hozatalra engedélyezett (gyári) készítmények.

A FoNo VII.-hez hasonlóan a “*Technológiai vezérfonal*” második részében található az egyes magisztrális gyógyszerformák előállításának elméleti összefoglalója. A korábbi kiadáshoz képest azonban átstruktúrálódott ez a fejezetrész. Egyrészt bevezetésre került minden gyógyszerforma leírásának végére a későbbiekben bemutatott “*Expediálás*” pont. Jelentősen több információt tartalmaz a “*Végbélkúpok, hüvelykúpok, húgycsőpálcák, gyógyszeres rudak*” gyógyszerforma leírása. Továbbá a kapszulák külön, új fejezetrészben kerülnek részletesebb kifejtésre. A szemcseppek és szemkenőcsök pedig egy, a szemészeti készítményeket összefoglaló fejezetet alkotnak, mivel az elkészítési eljárásuk jelentősen megújult a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvnek megfelelő sterilitás biztosításának érdekében. A steril szűrés és a szűrő integritásának ellenőrzésére hivatott úgynevezett buborékpont-teszt részletes leírása, illetve az eFoNo-ban ezekhez kapcsolódó két rövid videósegédlet is elérhető a kollégák számára.

Szignálás, csomagolóanyagok és adagolóeszközök

A magisztrális gyógyszerkészítmények szignálására vonatkozó szabályzók átalakulása miatt szükségessé vált a szignálással szemben támasztott követelmények FoNo-ban történő rögzítése. A kidolgozásnál a Magyar Gyógyszerészi Kamara *Belső Minőségügyi Kézikönyv* III. kiadása szolgált alapul, bizonyos információkkal kiegészítve. Kiemelendő ezek közül, hogy a készítmény külső csomagolása ábrát, rajzot, reklám jellegű grafikát nem tartalmazhat. Ezzel természetesen nem az esztétikus csomagolásoknak szeretnénk útját állni, hanem elejét venni annak, hogy a magisztrális gyógyszerkészítmények külső megjelenésük alapján könnyen összetéveszthetők legyenek egyéb termékekkel (pl. kozmetikum, forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszer stb.). További kiegészítés, hogy az információk egy része szabványosított kétdimenziós kódok (QR-kód, DataMatrix) segítségével is megjeleníthető, amennyiben a betegeknek szóló fontos információk számukra olvashatóan feltüntetésre kerülnek. Hangsúlyozandó továbbá, hogy a szignatúrán minden esetben szerepelnie kell az expediáló, illetve egyedi és *ex tempore* készítmények esetében a készítő kézjegyének is.

Továbbra is érvényes, hogy megfelelő minőségű és jól megválasztott csomagolóanyagokat kell használni a gyógyszerkészítés során, illetve az adott készítmény pontos és megbízható adagolásának biztosítására megfelelő adagolóeszközt szükséges minden esetben expediálni a készítmények mellé.

A "*Technológiai vezérfonal*" gyógyszerformák leírásához újonnan bevezetett "*Expediálás*" része általános iránymutatást ad a csomagolóanyagok és adagolóeszközök megválasztására, valamint a szignálásra vonatkozóan. A részletesebb utasítások a FoNo VIII. egyedi előirataiban találhatók. A gyógyszer-inkompatibilitások fejezet alapelvei nem változtak, viszont a segédletet nyújtó táblázatok a FoNo VIII. összetételeihez igazodva frissítésre kerültek.

BETEGTÁJÉKOZTATÓK

A törzskönyvezett gyógyszerek kötelező kísérőiratai az egészségügyi szakemberek tájékoztatását szolgáló „*Alkalmazási előírás*" (*Summary of Product Characteristics,* SPC, SmPC) és a felhasználók számára megfogalmazott „*Betegtájékoztató*" (*Patient Information Leaflet*, PIL). FoNo-s készítmények esetében korábban betegtájékoztatók nem kerültek kidolgozásra. A gyógyszertárban a csomagoláson elhelyezett szignatúra alapján a gyógyszer egyértelműen azonosítható, valamint tartalmazza a gyógyszer használatára, adagolására, tárolására, illetve felhasználhatósági idejére vonatkozó információkat, de nem ad bővebb tájékoztatást – már csak a korlátozott hely miatt sem – a ható- és segédanyagokkal, az alkalmazás pontos módjával kapcsolatban.

Minden FoNo VIII.-ban megjelenő készítmény esetében az orvosi és a gyógyszerészi cikkely mellett betegtájékoztató cikkely is készült (**3. ábra**), amelyet a gyógyszerésznek a készítmény expediálásakor a beteg számára ki kell adnia. A betegtájékoztatók felépítése és tartalmi elemei nem követik a gyári készítmények betegtájékoztatói esetében kötelező előírásokat. A felhasználók tájékozódásának elősegítésére – a korábban már említett Európa Tanács magisztrális gyógyszerkészítést szabályozó ajánlásának [2] 7. pontjával összhangban – a készítmények hatásával, alkalmazásával, a bennük található ható- és segédanyagokkal, mellékhatásokkal, ellenjavallatokkal és gyógyszerkölcsönhatásokkal kapcsolatos információkat foglalja össze minden egyes FoNo-s készítmény betegtájékoztatója.

A betegtájékoztató szerkesztése, felépítése

A betegtájékoztató esetében elvárható a megfelelő, laikusok számára érthető, de szakmailag pontos és színvonalas, nyelvtanilag helyes megfogalmazás. A FoNo betegtájékoztatók alapja az adott orvosi cikkely; a betegtájékoztató tulajdonképpen annak közérthető ismertetése, magyarázata. Forrásként az azonos vagy hasonló hatóanyagot tartalmazó, illetve azonos vagy hasonló indikációjú törzskönyvezett gyógyszerek alkalmazási előírásai és betegtájékoztatói szolgáltak.

A készítmény neve, javallata, összetétele, tárolása: A készítmény neve minden esetben megegyezik az orvosi cikkely nevével. A javallat az orvosi cikkelyből változtatás nélkül átvett megnevezés, amennyiben az laikus számára érthető (pl. fájdalomcsillapítás). Latin indikáció esetén a megfelelő magyar kifejezés megadása (pl. *expectorans* – köptető) vagy az eredeti orvosi leírás magyarosítása történik (pl. *Ophthalmia neonatorum* megelőzésére - Szemcsepp újszülöttek kezelésére, kötőhártya-gyulladás megelőzésére).

A pontos receptúra helyett a komponensek kerülnek feltüntetésre:

- a hatóanyag magyar neve és mennyisége egységnyi készítményben (pl. 1 g-ban, 1 db kúpban);
- a hatás közérthető leírása;
- egyéb összetevők (segédanyag).

A segédanyagok a beteg számára például az allergizáló hatású anyagok miatt lehetnek lényegesek. A tárolás módjára (pl. szobahőmérséklet, hűtőszekrény) és a felhasználhatósági időtartamra is fontos felhívni külön a figyelmet a hatás megőrzése érdekében.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók: Ebben a részben kiemelésre kerül a kiadhatóság (pl. csak vényre kapható), az orálistól eltérő alkalmazási mód (pl. külsőleg, orrcsepp), az életkori határok, a kiemelten fontos és a gyakorlati jelentőségű információk (pl. teák pontos elkészítése).

Ellenjavallat, figyelmeztetés, kölcsönhatás, mellékhatás: Újdonság ezek közül a kölcsönhatások leírása, amelyhez a szakirodalom alapján mérlegelésre került a lényeges, mindenképpen megemlítendő és az elhagyható információk köre.

ORVOSI CIKKELY

Unguentum salicylicum 10%

(Ung. salic. 10 %)

Dermatologicum. Keratolyticum.

ATC besorolás: psoriasis elleni lokális készítmények D05A.

Javallat

Psoriasisos pikkely leválasztására. Ekzema keratolycum, tenyéren, talpon jelentkező hyperkeratosis esetén, amennyiben az 5%-os szalicilsavas kenőcs nem vezetett eredményre.

Rp.

Acidi salicylici
grammata tria (g 3,0)
Unguenti oleosi FoNo VIII.
ad grammata triginta (ad g 30,0)

M. f. unguentum.

D.S.: Külsőleg. Kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó!

Hatóanyagok

Acidum salicylicum: *keratolytikus és fungicid hatású.*

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, dermatitis.

Figyelmeztetés

Szemtől és nyálkahártyától tartsuk távol. Hosszú ideig, nagy mennyiségben, kiterjedt testfelületen nem alkalmazható.

Kölcsönhatás

Phototerápia előtt ne alkalmazzuk.

Mellékhatás

Enyhén irritáló, így dermatitist okozhat. Mivel bőrön keresztül gyorsan abszorbeálódik, nagy felületen, tartósan alkalmazva szisztémás tüneteket okozhat. Szalicilérzékenység.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Unguentum salicylicum 10%

(Ung. salic. 10%)

Javallat

Pikkelysömörben a pikkely leválasztására. Ekzema, hámlasztás tenyéren, talpon jelentkező fokozott szaruképződés esetén, amennyiben az 5%-os szalicilsavas kenőccsel történő kezelés nem vezetett eredményre.

Összetétel

Hatóanyagok 1 g kenőcsben

0,1 g Szalicilsav: *hámlasztó és gomba ellenes hatású.*

Egyéb összetevők: fehér viasz, gyapjúviasz-alkoholok, cetil-sztearil-alkohol, natív ricinusolaj.

Tárolás

A készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni.
Hűtőszekrényben tartandó.

Alkalmazással kapcsolatos fontos tudnivalók

Külsőleg. Kenőcs.

Ellenjavallat

Az alábbi esetekben Önnél nem alkalmazható a készítmény.
A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, bőrgyulladás.

Figyelmeztetés

Szemtől és nyálkahártyától távol kell tartani. Hosszú ideig, nagy mennyiségben, kiterjedt testfelületen nem alkalmazható.

Kölcsönhatás

Fényterápia előtt ne alkalmazzuk.
Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről is.

Lehetséges mellékhatás

Ha Önnél bármelyik, alább felsorolt vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
Enyhén irritáló, így bőrgyulladást okozhat. Mivel bőrön keresztül gyorsan felszívódik, nagy felületen, tartósan alkalmazva általános tüneteket okozhat. Szalicilérzékenység.
Allergiás tünet észlelése esetén hagyja abba a gyógyszer alkalmazását. Amennyiben Ön súlyos allergiás tüneteket, vagy egyéb súlyos mellékhatást észlel, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

GYÓGYSZERÉSZI CIKKELY

Unguentum salicylicum 10 %

(Ung. salic. 10%)

I. Acidum salicylicum	**3,0 g**
II. Unguentum oleosum FoNo VIII.	**ad 30,0 g**

Készítés

A megolvasztott II-ban oldjuk az I-t.

Expedíció

Tégelyben.

Szignatúra

Külsőleg. Kenőcs. Hűtőszekrényben tartandó.

Eltartás gyógyszertárban

Hűvös helyen vagy hűtőszekrényben tartandó.

Dermatologicum. Keratolyticum.

ATC besorolás: psoriasis elleni lokális készítmények D05A.

Hatóanyagok

Acidum salicylicum: *keratolytikus és fungicid hatású.*

Javallat

Psoriasisos pikkely leválasztására. Ekzema keratolycum, tenyéren, talpon jelentkező hyperkeratosis esetén, amennyiben az 5%-os szalicilsavas kenőcs nem vezetett eredményre.

Ellenjavallat

A készítmény összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység, dermatitis.

Figyelmeztetés

Szemtől és nyálkahártyától tartsuk távol. Hosszú ideig, nagy mennyiségben, kiterjedt testfelületen nem alkalmazható.

Kölcsönhatás

Phototerápia előtt ne alkalmazzuk.

Mellékhatás

Enyhén irritáló, így dermatitist okozhat. Mivel bőrön keresztül gyorsan abszorbeálódik, nagy felületen, tartósan alkalmazva szisztémás tüneteket okozhat. Szalicilérzékenység.

3. ábra Az *Unguentum salicylicum 10% FoNo VIII.* cikkely (280/2020/01, bőrgyógyászati készítmények, psoriasis ellenes készítmények) tervezete.

ELEKTRONIKUS FoNo

Az elektronikus forma számos előnye (pl. orvosok, gyógyszerészek, betegek számára könnyen, gyorsan elérhető) ellenére nem a legkedvezőbb megoldás a gyógyszertári gyakorlat szempontjából. A patika laborjában nem feltétlenül állnak rendelkezésre a digitális tartalom olvasásához szükséges feltételek és a gyógyszerkészítés gyakorlatához továbbra is előnyösebb a nyomtatott forma. Ezt az OGYÉI igyekszik szem előtt tartani és keresi erre a megoldási lehetőségeket. A hétköznapi használat szempontjából biztatóak a mindenki számára közvetlenül elérhető, informatív, jól kereshető felület létrehozása érdekében történő fejlesztések. Mindennek kialakítása a kézirat írásakor még folyamatban van.

Mivel nyújt többet a felhasználó számára az eFoNo egy hagyományos dokumentumnál? Az eFoNo teljes tartalma lapozható formában elérhető lesz, amelyben természetesen szabadszavas keresés is lehetséges. A fejlesztés során fontos szempont a felhasználóbarát, áttekinthető felület kialakítása, amelybe számos keresőfunkció kerül beépítésre. Várhatóan a tartalomjegyzékből közvetlenül elérhető és nyomtatható lesz az adott cikkely. Lehetőség nyílik hatóanyagra, hatóanyag-párra, segédanyagra, ATC-kódra, terhesség, szoptatás időszakában történő alkalmazásra vonatkozó speciális, összetett keresésre. Kiemelendő az ún. negatív keresési funkció, amelynek során a találati listában a keresett anyagot nem tartalmazó cikkelyek kerülnek megjelenítésre. Mindez azért hasznos, mert pl. allergiás beteg esetében azt szeretnénk tudni, hogy melyik készítmény parabén-, szacharóz- vagy éppen laktózmentes. Az eFoNo felületén a tervek szerint lehetőség lesz a szakmai felhasználói észrevételek, javaslatok fogadására.

ZÁRSZÓ

A kézirat írásának időpontjában az új eFoNo VIII. szerkesztésének szakmai része már teljesen lezárult. Az elektronikus forma fejlesztése még folyamatban van. A hatályba léptetés előkészületei megtörténtek, ami alapján a hivatalos kihirdetés 2021. tavaszán várható.

Ebben az első, bevezető közleményünkben a FoNo új kiadásának szerkesztéséről, tartalmi és formai általános változásairól adtunk áttekintést. Az egyes gyógyszerformákat és azok egyedi, FoNo VIII.-ban található vényelőiratait érintő változások, gyakorlati tudnivalók a közleménysorozat folytatásában kerülnek majd részletesen bemutatásra.

Irodalom

1. Kőszeginé Szalai H, Borvendég J, et al. Beszámoló a Szabványos Vényminták VIII. kiadásának szerkesztési előkészületeiről. Gyógyszereink. 2016;66:19-23. – **2.** Az Európa Tanács Miniszterek Tanácsának ResAP (2011) 1. számú ajánlása a betegek speciális szükségleteinek kielégítése céljából gyógyszertárban készített (magisztrális) gyógyszerek minősége és ártalmatlansága biztosításának feltételeiről (elfogadva: 2011.01.19.) https://ogyei.gov.hu/dynamic/ResolutionCM_hu.pdf – **3.** ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (CPMP/ICH/2711/99). (2001.01.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf

Berthótyné Kuba K, Proszenikov A: ***Changes in the everyday practice of magistral formulations associated with the appearance of Formulae Normales Edition 8th***

National Institute of Pharmacy and Nutrition is editing the 8th edition of the so-called *Formulae Normales* (FoNo), which contains magistral formulas and guidelines. Magistral formulation is defined any medicinal product prepared in a pharmacy. In Hungary, the need for magistral formulations has increased, among both professionals and patients. That is why it is extremely important to address this area, with particular emphasis on the quality and safety of magistral formulations. This first article covers the general changes that will emerge with the new – electronic form – edition of FoNo. In the period since the previous release, requirements for formulations have expanded and significant advances in both fields of medical therapy and pharmaceutical technology. These essential and forward-looking changes were incorporated into the new edition while maintaining the basics of Hungarian practice of magistral formulations and the usual structure of FoNo. The innovations of Edition 8th can be considered as a starting point; the eFoNo form foreshadows the possibility of later more dynamic changes and developments, facilitating their implementation.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, 1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
[1]Egyedi Gyógyszerhatósági Ügyek Főosztálya
[2] Laboratóriumi Főosztály
*levelező szerző: kuba.katalin@ogyei.gov.hu

Kretzer Balázs

Fizikai Nobel-díj a fekete lyukak létezésének leírásáért és a galaxisunk középén található szupernehéz objektum felfedezéséért[1]

A Svéd Királyi Tudományos Akadémia a 2020. évi fizikai Nobel-díjat felerészt *Roger Penrose*-nak ítélte oda azon felfedezéséért, hogy a fekete lyukak képződése az általános relativitáselmélet közvetlen következménye, ¼ - ¼ arányban pedig *Reinhard Genzel*-nek és *Andrea Ghez*-nek a galaxisunk középpontjában lévő szupernehéz, kompakt objektum felfedezéséért, ami eddigi ismereteink alapján igen nagy valószínűséggel egy szupermasszív fekete lyuk.

Roger Penrose, Andrea Ghez és Reinhard Genzel. (Forrás: *optics.org*)

„SÖTÉT CSILLAGOK"

Az első tudósok, akik a fény sebességénél nagyobb szökési sebességű sötét objektumok lehetőségéről értekeztek, az angol pap és természetfilozófus *John Michell* és a francia polihisztor *Pierre-Simon Laplace* voltak. Michell 1783-ban a newtoni mechanikát és a fény részecsketermészetét felhasználva arra a következtetésre jutott, hogy egy csillag, aminek sűrűsége megegyezik a Napéval, de sugara annak 500-szorosa, olyan erős gravitációs erővel rendelkezne, hogy az a fényt csapdába ejtené. 1796-ban Laplace egy hasonló javaslatot tett Michelltől függetlenül, aminek részleteit 1799-ben közölte egy matematikai értekezésben. Michell munkájában még ennél is tovább ment, a bináris csillagok új felfedezései iránt érdeklődve, azon spekulálva hogyan lehet ezeknek a sötét objektumoknak a létezését bizonyítani, így gondolkodott: *„[...] a fényből nem nyerhetünk információt. Ha bármely más fénylő testek keringenének körülöttük, akkor talán e keringő testek mozgásából bizonyos fokú valószínűséggel következtethetünk a központi testek létére."*

A Reinhard Genzel és Andrea Ghez által vezetett kutatócsoportok megfigyelései lehetővé tették számukra, hogy pontosan ezt a következtetést tegyék, amiért megkapták az idei fizikai Nobel-díjat, míg Penrose munkássága elengedhetetlen volt a fekete lyukak fizikájának tanulmányozásához, és nagy motivációt jelentett a csillagászok számára a jó fekete lyuk jelöltek keresésében.

Einstein 1915-ben fejezte be általános relativitáselméletét, és bár az egyenletek rendkívül bonyolultak, kevesebb, mint 2 hónapra rá *Karl Schwarzschild* német csillagász közzétette az egyenletek első, nem triviális, egzakt megoldását: leírta egy gömbszimmetrikus, nem forgó tömeg körüli téridő görbületét.

[1] Készült a Svéd Királyi Tudományos Akadémia hivatalos, a 2020-as fizikai Nobel-díj tudományos hátterét bemutató anyagai alapján. Forrás: www.nobelprize.org

A megoldásnak van egy hosszúság dimenziójú paramétere, ami meghatároz egy sugarat minden tömeggel rendelkező test esetében. Ha az adott tömegű test sugara kisebb, mint ez az érték, akkor már a fény sem tudja elhagyni a felszínét, így az fekete lyukká válik. Ezt Schwarzschild-sugárnak nevezzük és arányos a vizsgált test tömegével. Ez az érték a Nap tömegét véve nem érné el a 3 km-t, míg a Föld esetében alig lenne 9 mm.

Az 1930-as évek végén *Robert Oppenheimer*, amerikai fizikus – aki később az első atombomba megalkotását eredményező Manhattan tervet vezette – elsőként végzett számításokat egy hatalmas csillag összeomlására vonatkozóan. Ha egy csillag tömege túl nagy (a Nap tömegének többszöröse), akkor miután elhasználta az üzemanyagát hirtelen felrobban, ezt a jelenséget szupernovának nevezzük. Ezt követően a megmaradt tömegétől függően neutroncsillag, vagy fekete lyuk lesz belőle. 1939-ben Oppenheimernek, tanítványával *Hartland Snyder*rel együtt, sikerült megfejtenie a Schwarzschild-metrika következményeit. Elsőként ismerték fel a Schwarzschild-sugár teljes jelentőségét, amelyet helyesen, egy horizont jelentlétével azonosítottak: *„A csillag tehát hajlamos arra, hogy elzárja magát a távoli megfigyelővel folytatott bármilyen kommunikációtól, csak a gravitációs tere marad fenn.”* Az eseményhorizont jelöli azt a pontot, amin túl már nincs visszatérés, még a fény számára sem. Oppenheimerék számításának egyik legfontosabb feltételezése a gömbszimmetria volt, azonban sok fizikus komoly nyugtalanságának adott hangot amiatt, hogy e feltételezés nélkül a gravitációs összeomlás végpontja egészen más lehet. Végül is, ha a rendszer nem gömbszimmetrikus, akkor hogyan tudna a zuhanó anyag egyetlen pontra összpontosulni és szingularitást létrehozni? Az elkövetkezendő évek során sokan emiatt kételkedtek az ilyen eseményhorizontok és szingularitások kialakulásában, köztünk Einstein is.

A KVAZÁROK REJTÉLYE

A kvazárok (csillagszerű objektumok, *quasi-stellar objects*, QSO) felfedezése nagy érdeklődést keltett. Először az 1950-es évek végén, kompakt rádióforrásként észlelték őket. Kezdetben galaxisunkban lévő csillagnak hitték őket, de később felfedezték, hogy ezek a rendkívül fényes objektumok a Tejútrendszeren kívül találhatóak. Ez azonban nagyon meglepő volt, mivel például az 1963-ban felfedezett 3C 273 kvazár (*Schmidt*, *Hazard*, *Mackey* és *Shimmins*) 760 Mpc-es[2] távolsága tőlünk körülbelül ezerszer nagyobb luminozitásra[3] utal, mint a teljes galaxisunké.

Az első felfedezést hamarosan sok további követte. Ezek egy kicsi, azonban rendkívül erőteljes energiaforrást jeleztek. A csillagászok rájöttek, hogy a kvazárok ahelyett, hogy a galaxisunk elszigetelt objektumai lennének, valójában távoli galaxisok középpontjában helyezkednek el, a galaxis többi része pedig gyakran túl halvány ahhoz, hogy észleljük őket. Ezek a galaktikus erőművek általában 10^{39} W-ot termelnek, ami több mint 2 nagyságrenddel nagyobb, mint a Tejútrendszer összes csillagának teljes luminozitása. Ez az elképesztő felismerés arra az ötletre vezetett, hogy ezek az aktív galaxismagok rendkívül nagy csillagok lehetnek, akár több millió naptömegűek is (*Hoyle* és *Fowler*). Azonban hamar kiderült, hogy egy ilyen nagytömegű csillag rendkívül instabil és rövid életű lenne, ezért ez az ötlet nem tudta megmagyarázni a kvazárok megfigyelése során tapasztaltakat. Felvetődött a kérdés: lehet, hogy a kvazárok elképesztő fényjátéka mögött egy-egy szupernehéz fekete lyuk rejtőzik?

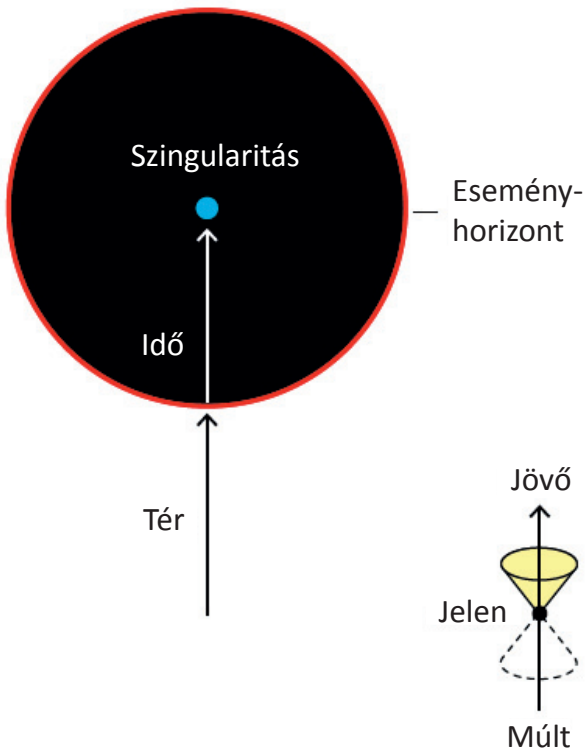
A TÖKÉLETESSÉGEN TÚLMUTATÓ MEGOLDÁS

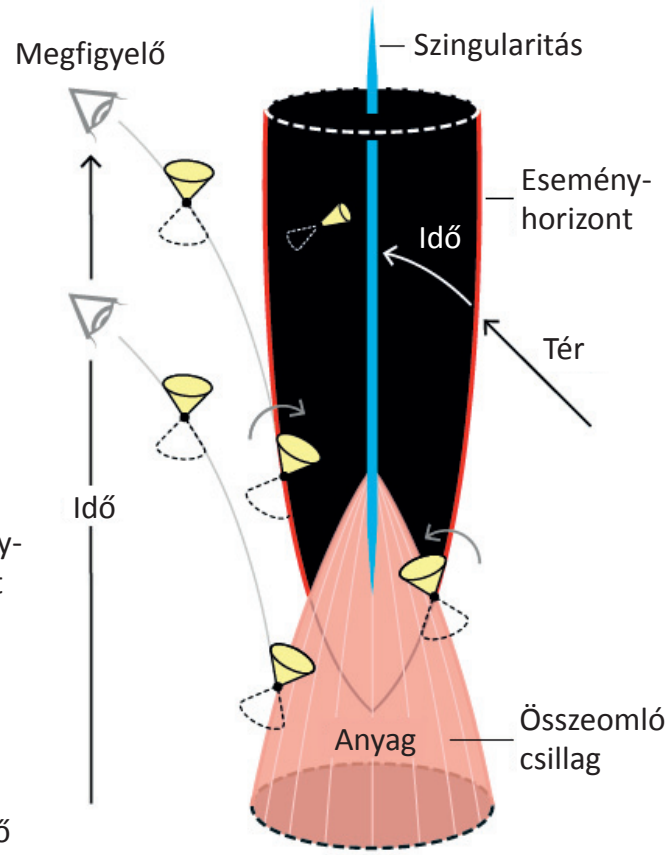
Penrose 1964-ben kezdett el foglalkozni a gravitációs összeomlás kérdésével. Oppenheimer és Snyder egy gömbszimmetrikus esetre írták le azt az eseményt, amiben egy csillagászati test a Schwarzschild-sugarán belülre húzódik össze, míg később *Roy Kerr* forgó esetre is levezette a megoldást. Ez utóbbi eredmény is sok szimmetriát megtartott és nem zárta ki annak lehetőségét, hogy a szimmetriától való eltérések megakadályozhatják a szingularitások kialakulását. Penrose olyan megoldással állt elő 1965-ben, ami nem feltételezett szimmetriát és csak az energiára élt megkötéssel. A kulcsfogalom ehhez, amit Penrose vezetett be, a *csapdázott felület* volt. Ez egy zárt, kétdimenziós felületet jelent, mely arra kényszeríti az összes sugarat, hogy egy középpont felé mutasson, függetlenül attól, hogy a felület kifelé, vagy befelé görbül-e. Ebből az is látható, hogy gömbszimmetrikus esetben minden olyan gömb alakú felület, melynek a Schwarzschild-sugárnál kisebb a sugara, az egy csapdázott felület. Csapdázott felületeket használva Penrose bizonyítani tudta, hogy egy fekete lyuk min-

[2] A parszek (pc) csillagászatban használt távolságegység; 1 pc = ~3,26 fényév.
[3] Egy égitest adott idő alatt kibocsátott összsugárzása.

Egy fekete lyuk keresztmetszete

Mikor egy nagytömegű csillag, miután elhasználta üzemanyagát, összeroskad saját gravitációs tere alatt, fekete lyukat hozhat létre. Az eseményhorizonton átlépve a teret felváltja az idő, aminek a folyása mindent a fekete lyuk közepében található szingularitás felé visz, ahol a sűrűség végtelen és az idő véget ér.



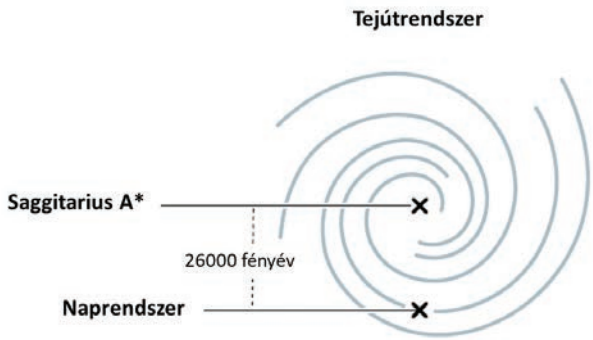


A fénykúp mutatja a fénysugarak útját az időben előre és visszafelé. Amikor az anyag összeomlik és fekete lyukat képez, akkor a fekete lyuk eseményhorizontján áthaladó fény befelé, a szingularitás felé fordul. A kúp palástja az eseményhorizont vonalával esik egybe. Lapultabb kúp nagyobb sebességet jelentene, mint a fényé, ezért lehetetlen megszökni a fekete lyukból az eseményhorizont vonalát átlépve.

1. ábra Egy fekete lyuk belseje és az anyag összeomlása egy fekete lyukká. A csapdázott felületen minden fénykúp befelé fordul és a szingularitás kialakulása elkerülhetetlen. Forrás: *Johan Jarnestad* / Svéd Királyi Tudományos Akadémia

dig szingularitást rejt magában, magában, egy határt, ahol a sűrűség végtelen, az idő és a tér pedig véget ér.Azonban egyelőre még nem született elmélet arra vonatkozóan hogyan is lehetne megközelíteni ezt a jelenséget.

Néhány évvel később Penrose és *Stephen Hawking* ezen az úton tovább haladva megmutatták, hogy hasonló eredmények vonatkoznak a kozmológiai szingularitásokra is. Ésszerű feltételezések alapján, egy múltbéli szingularitás elkerülhetetlen az ősrobbanás modelljében. Amint az anyag összeomlása következtében kialakul a csapdázott felület, onnantól már semmi sem akadályozhatja meg a folyamatot. Nincs visszaút, amint azt a Nobel-díjas fizikus *Subrahmanyan Chandrasekhar* szemléltette egy gyermekkorából származó történettel. A történet szitakötőkről és a víz alatt élő lárváikról szól. Amikor egy lárva készen áll szárnyai kibontására, megígéri a barátainak, hogy elmondja milyen az élet a vízfelszín másik oldalán. Azonban miután a lárva áthalad a fel-



2. ábra A Tejútrendszer felülről nézve. Galaxisunk korong alakú és átmérője megközelítőleg 100 000 fényév.

színen és már szitakötőként elrepül nincs visszatérés. A vízben maradt lárvák már soha nem hallják a történetet a vízfelszínen túli létről. Hasonlóan, miután az anyag áthalad a fekete lyuk eseményhorizontján nincs visszatérés. Az idő ezután felváltja a teret és minden lehetséges út befelé mutat, az idő múlása mindent a szingularitás felé visz. A fekete lyukat alkotó minden anyag ebben az egy időpillanatban tartózkodik. Ennélfogva ugyanolyan nehéz kijutni egy fekete lyukból, mint az időben visszafelé haladni. A fekete lyukakba betekinteni a fizika törvényein belül nem lehetséges; eseményhorizontjaik mögött minden titkukat rejtve tartják (**1. ábra**).

A 3C 273 kvazár extragalaktikus természetének megállapítása után a kvazárok általánosan elfogadott magyarázatává az anyagnak szupermasszív fekete lyukakba történő zuhanása vált. A gravitációs vonzásnak rendkívül masszív objektumból kell származnia, különben az anyagbeáramlás során keletkező sugárnyomás meghaladná az *Eddington*-féle kritikus fényességet, ami azt jelentené, hogy a sugárnyomás legyőzné a gravitációt, instabilitást eredményezne, és végső soron szétrobbantaná az objektumot. Mivel a 3C 273 luminozitása legalább 10^{40} W, tömegének meg kell haladnia a 10^9 naptömeget, hogy egyensúlyban maradjon.

A TEJÚTRENDSZER KÖZEPE

Amióta a kvazárokat felfedezték, a fizikusok úgy vélekedtek, hogy a legtöbb nagy galaxisban található szupermasszív fekete lyuk, beleértve a Tejútrendszert is. Megközelítőleg száz évvel ezelőtt *Harlow Shapley* amerikai csillagász azonosította elsőként a Tejútrendszer közepét a Nyilas csillagkép irányában. Galaxisunk középső néhány parszekje gazdag csillagokban és forró gázban. Későbbi megfigyelések során csillagászok erős rádióhullám-forrást találtak ott, amelynek a Saggitarius A* nevet adták. Ez tőlünk megközelítőleg 25 000 fényévre található (**2. ábra**).

A nagyobb teleszkópok és a jobb felszereltség csak az 1990-es évektől tette lehetővé a Saggitarius A* szisztematikusabb tanulmányozását. Két kutatócsoport – melyek közül az egyik vezetője Reinhard Genzel (Max Planck Földönkívüli Fizikai Intézet; MPE) a másiké pedig Andrea Ghez (Kaliforniai Egyetem, Los Angeles; UCLA) – közel három évtizede vizsgálja a galaxisunk középpontja körül keringő csillagokat. Genzel csoportja Chilében végzett megfigyeléseket az Európai Déli Obszervatórium (ESO) által üzemeltetett teleszkópokkal, míg Ghez és munkatársai a Keck Obszervatóriumot használták Hawaiin.

TECHNOLÓGIAI ÚJÍTÁSOK

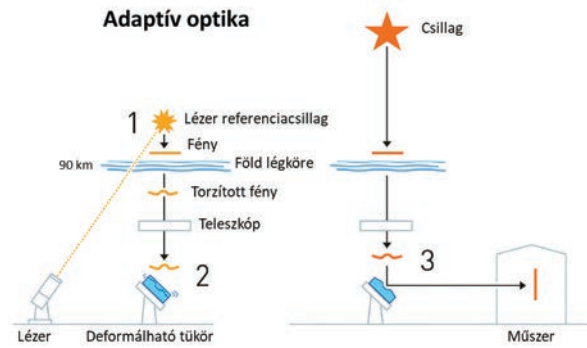
Galaxisunk központi, meglehetősen zsúfolt régiójában keringő egyes csillagok megkülönböztetése kiváló térbeli felbontást igényel. A központban lévő csillagközi por meggátolja a megfigyelést rövidebb hullámhosszokon, ami azt eredményezi, hogy kevesebb, mint minden milliárd fotonból csak egy jut keresztül a csillagközi poron a Föld irányába. Emiatt a két csapat megfigyeléseit a közeli infravörös tartományban (csillagászati K-sáv) végezte (λ = 2,2 μm). Ezeken a hosszabb hullámhosszokon a fotonok átlagos szabad úthossza sokkal nagyobb, már a tizedük eljut a Földig, így a megfigyelések megvalósíthatóvá váltak. Az űrből történő észlelések nem voltak praktikusak, mivel azok nagyon hosszú mérési időket igényeltek volna. Tehát a megfigyeléseket a Földről kellett végezni, ami azonban újabb problémákat vetett fel. A hosszú mérési idő alatt a Föld légkörében bekövetkező változásokból eredő elmosódást valahogy kompenzálni kellett. A sikerhez végül mindkét csapat által kidolgozott technikai megoldások kulcsfontosságúnak bizonyultak.

A légkörben a turbulencia miatt a beérkező fotonok pályái kissé módosulnak egy másodpercnél rövidebb időskálán, ami elkent képet eredményezhet. Ennek kompenzálására mindkét csapat kifejlesztette és alkalmazta a „*speckle imaging*” elnevezésű technikát a közeli infravörös tartományban. Ennek során nagyon rövid, alig több mint egytized másodperces expozíciókat rögzítettek egy rendkívül érzékeny detektorral. A rövid expozíciós sorozatokat a csillagok mintázatának megfelelően eltolták. Ez a módszer élesebb és mé-

lyebb képeket eredményezetett, amit végül a diffrakció korlátozott. Egy közeli infravörös tartományban végzett megfigyelésnél, 10 méteres teleszkóp tükörátmérő esetében a feloldási határ 0,05 ívmásodperc. Ez 25000 fényéves távolságra mintegy 2,5 fénynapos (közel 26 milliárd km) térbeli léptéknek felel meg.

A *speckle imaging* módszernél használt rövid expozíciós idők a legfényesebb csillagokra korlátozták a megfigyelést és hosszadalmas mérésekre volt szükség a keringési sebességek meghatározására. Ezeket a korlátokat akkor győzték le, mikor az adaptív optika – melyet először *Horace W. Babcock* álmodott meg 1953-ban – elérhetővé vált mindkét kutatócsoport számára (**3. ábra**). Az adaptív optika egy fényes referenciaobjektumot használ a megfigyelni kívánt objektum mellett, ami lehet egy fényes csillag, vagy akár egy mesterséges is, amit a nátrium atomok lézeres gerjesztésével hoznak létre a felső légkörben. Egy deformálható másodlagos tükör az alakját megváltoztatva kompenzálja az ismert referenciaobjektumtól való észlelési eltéréseket. A korrigálás valós időben történik, visszacsatolással, ami lehetővé teszi a hosszú expozíciós időt, valamint sokkal élesebb és mélyebb képek készítését egészen a feloldási határig. Ez a technológiai forradalom lehetővé tette színképelemzésre képes spektográf használatát is a csillagok tanulmányozásához, ami további két fontos lehetőséget hozott magával: vizsgálni lehetett ezáltal a csillagok összetételét, és – ami a kutatás szempontjából döntő jelentőségű volt – a radiális sebességek[4] mérése is lehetővé vált így. Az új technikával az egyes csillagokat pontosan nyomon lehetett követni egy kezelhető időskálán.

Az egyik vizsgált csillag (S2, vagy S-02) nagyon rövid keringési időt mutatott a Sgr A* körül, alig 16 évet. Összehasonlításképpen a Napnak több mint 200 millió évre van szüksége, hogy teljesen körbe érjen a galaxisunk közepe körül. A csillag pericentrikus[5] távolsága a Sgr A*-tól mindössze 17 fényóra (~18,4 milliárd km) volt 2002 tavaszán. A két csoport adatai közötti egyezés kiváló volt és megállapították, hogy a galaxisunk közepe egy nagyon koncentrált, ~4 millió naptömegű tömeget tartalmaz az S2 pericentrumában, azaz



3. ábra Az adaptív optika elve. Lézerrendszert használnak egy mesterséges referenciacsillag előállítására. Az így előállított fényes foltok képeit visszacsatolással egy deformálható, másodlagos tükör beállítására használják, ami ezáltal hatékonyan korrigálja a légkörben jelentkező turbulenciák okozta elmosódottságot a képeken.

125 csillagászati egységen[6] belül (**4. ábra**). A megfigyeléseknek a robusztus értelmezése az, hogy a Tejútrendszer középpontjában található kompakt objektum összeegyeztethető egy fekete lyukkal. Ezt a következtetést továbbá az is alátámasztja, hogy a közeli infravörös és röntgensugárzások ugyanabból a pozícióból érkeznek, ami a fekete lyuk felé történő anyagáramlásban bekövetkező változásoknak tulajdonítható.

FELFEDEZÉSRE VÁRÓ REJTÉLYEK AZ UNIVERZUMBAN

Hamarosan közvetlen pillantást vethetünk a Saggitarius A*-ra. Alig több mint egy évvel ezelőtt az Eseményhorizont Teleszkóp (*Event Horizon Telescope*, EHT) nemzetközi kollaborációnak sikerült egy szupernehéz fekete lyuk közvetlen környezetéről képet alkotnia, a Messier 87 (M87) néven ismert galaxisban, megközelítőleg 55 millió fényévre tőlünk. Az M87 fekete magja óriási, több mint ezerszer nagyobb tömegű, mint a Saggitarius A*. Az ütköző fekete lyukak, melyek a nemrégiben felfedezett gravitációs hullámokat okozták lényegesen kisebb tömegűek voltak. A technológiai fejlődés során lehetővé vált Einstein általános relativitáselmélete által eddig csak elméletben létező jóslatokat a gyakorlatban is megfigyelni, mint a 2015 őszén a LIGO detektorával először rögzített gravitációs hullámok esetében[7], vagy most, a fekete lyukakat illetően.

[4] A radiális sebesség az objektum sebességének látóirányunkba eső komponense. Az ilyen irányú mozgás során az égitest színképvonalainak hullámhossza eltolódik. Ezek az eltolódások spektrográffal mérhetőek, a sebességet pedig a Doppler-effektus segítségével lehet meghatározni (ld. még: *Gyógyszerészet. 2020;64:177-8.*)

[5] A pericentrum a keringő égitest pályájának a központi égitesthez legközelebb eső pontja.

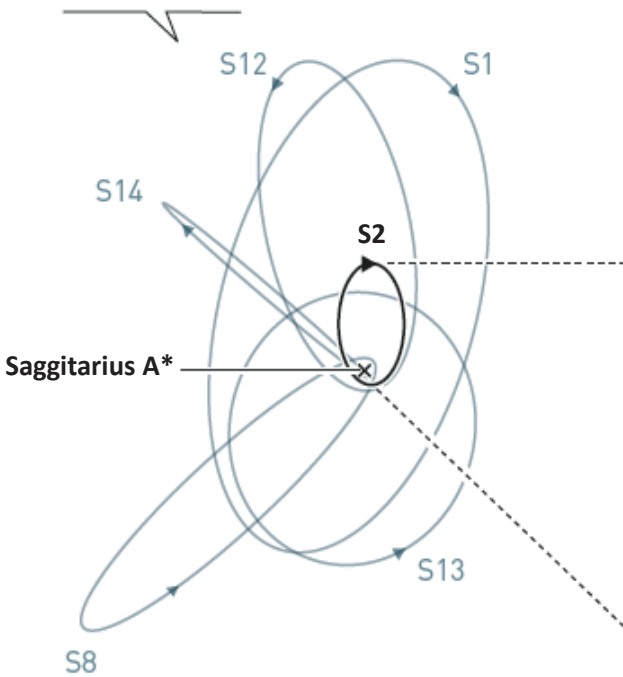
[6] Csillagászati egységen (CsE) a Földnek a Naptól mért átlagos távolságát értjük, ami közel 150 millió km.

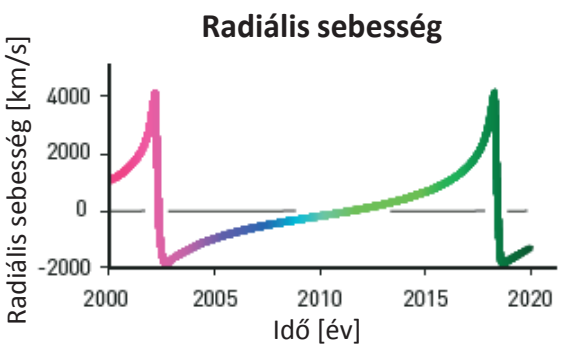
[7] ld. *Gyógyszerészet. 2018;62:42-4.*

A Tejútrendszer középpontjához legközelebb eső csillagok

A csillagok pályája az eddigi legmeggyőzőbb bizonyíték arra, hogy a Saggitarius A*-ban egy szupermasszív fekete lyuk rejtőzik. Becslések szerint ez a fekete lyuk körülbelül négymillió naptömegű, egy Naprendszerünknél nem nagyobb régióba szorítva.

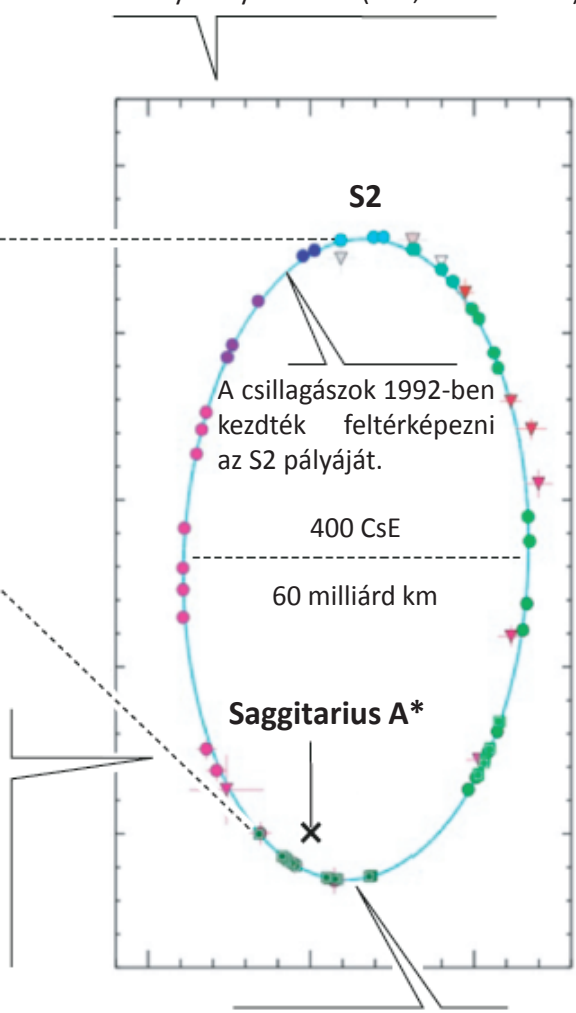
Néhány csillag pályája a Tejútrendszer közepén.





Az S2 csillag radiális sebessége a Saggitarius A*-hoz közeledve növekszik, majd csökken ahogy távolodik tőle elliptikus pályája mentén. A radiális sebesség a csillag sebességének azon része, ami a látóirányunkban van.

Csillagászok képesek voltak feltérképezni a pályáját az alig 16 éves keringési idejű S2 (vagy S-02) csillagnak. A legközelebb a Saggitarius A*-hoz 17 fényóranyira került (~18,4 milliárd km).



A Saggitarius A*-hoz legközelebb (2002-ben és 2018-ban) az S2 eléri a 7000 km/s-os maximális sebességét.

4. ábra A csillagok pályája a Tejútrendszer közepén (bal felső ábrarészlet), a Saggitarius A*-hoz legközelebb keringő csillag pályája (jobb oldali ábrarészlet) és radiális sebessége (bal alsó ábrarészlet). Ezek a pályák felfedték, hogy valami rendkívül nehéz és láthatatlan irányítja útjukat galaxisunk középpontjában.

Roger Penrose megmutatta, hogy a fekete lyukak az általános relativitáselmélet közvetlen következményei, azonban a szingularitás végtelenül erős gravitációja, a végtelen sűrűség és az idő vége nem értelmezhető az elmélet keretein belül. Az elméleti fizika területén intenzív munkát folytatnak annak érdekében, hogy új kvantumgravitációs elméletet hozzanak létre. Ennek az elméletnek magában kell foglalnia a fizika két fő pillérét: a relativitáselméletet és a kvantummechanikát, melyeket egyesítve talán választ kaphatunk a fekete lyukak belsejében lakozó rejtélyekről is.

Ezzel egyidőben a megfigyelések egyre közelebb visznek minket a fekete lyukakhoz Reinhard Genzel, Andrea Ghez és kutatócsoportjaik jóvoltából, továbbá ezek a megfigyelések támpontot adhatnak új elméleti felismerésekhez is. Az univerzum sok titkot és meglepetést rejt magában, melyek felfedezésre várnak, azonban Roger Penrosnak, Reinhard Genzelnek és Andrea Gheznek köszönhetően ismét egy kicsit többet tudunk a világról, amiben élünk – *Alfred Nobel* örökségének szellemében – nagymértékben szolgálva ezzel az emberiség javát.

Kretzer B: *Nobel Prize in Physics 2020.*

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).

A Társaság és a szakmai-tudományos élet hírei

COVID-19 TESZTEK A LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁBAN WEBINÁRIUM

2021. február 5-én került megrendezésre az MGYT újabb, a COVID-19 tesztekről szóló, online webináriuma, amelynek előadója *Földesi Imre*, habilitált klinikai laboratóriumi szakgyógyszerész, az SZTE Laboratóriumi Medicina Intézet tanszékvezetője volt. Előadásában kifejtette, hogy diagnosztikai szempontból jelen tudásunk szerint a PCR teszt az arany standard. Az IgG és IgM ellenanyagok kimutatásán alapuló gyorstesztek elárasztották a világot az első hullám kezdetén, de messze nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket a minőségi heterogenitás és a limitált klinikai használhatóságuk miatt. Az antigén alapú gyorstesztek pozitív prediktív értéke ugyan nagyon jó, tehát kellő érzékenységgel lehet velük diagnosztizálni a pozitív eseteket, de jelentős az álnegatív arány. Az automatizálható IgG és IgM tesztek, amelyek részben klasszikus mennyiségi meghatározások (*spike* antigén elleni antitest mérés), részben nem igazi mennyiségi meghatározások (nukleokapszid fehérje elleni antitest mérés), de nagy előnyük a gyorstesztekhez képest, hogy számszerűsítik az eredményt, ezáltal alkalmasak követésre. Az előadó részletesen tárgyalta a tesztek működési elveit és rávilágított ezek klinikai alkalmazhatóságára, a kapott adatok klinikai interpretációjára, az erősségeikre és korlátaikra. A webinárium végén alkalom nyílt kérdések feltételére, melyekre az előadó részletesen válaszolt. Az eseményre több, mint 300 résztvevő regisztrálta magát, és annak videóanyagát február 26-ig bárki ingyenesen megtekintheti az MGYT honlapján.

Forrás: mgyt.hu

Egyetemi hírek

HÍREK BUDAPESTRŐL

Modellváltás

2021. január 28-án a Semmelweis Egyetem Szenátusa döntést hozott az egyetemi modellváltással kapcsolatban. A 41 igen, 1 tartózkodás mellett megszavazott határozat értelmében a szenátus támogatja, hogy az állam a fenntartói jogait egy, az állam által létrehozott, közérdekű vagyonkezelő alapítvány részére adja át. Az egyetemi polgárok tájékoztatására és a felmerülő kérdések megválaszolására az Egyetem külön oldalt hozott létre a honlapján „*Kérdések a modellváltásról*” címmel, amit folyamatosan frissítenek.

Figyelő: Merkely Béla a 2020-as Év embere

A Figyelő szerkesztősége idén hatodik alkalommal ítélte oda az *Év embere* díjat, melyet a 2020-as évet tekintve *Merkely Béla* professzor, a Semmelweis Egyetem rektora nyert el. Az indoklás szerint a díjazott kiemelkedő fontosságú szaktudása mellett a tájékoztatásban is kulcsszerepet játszott a pandémia során, ezzel is segítve, hogy a járványhelyzetet tudatosabban vészelje át a lakosság. A díjátadóhoz tartozó címlapinterjúban Merkely Béla hangsúlyozta, hogy jelen tudásunk szerint a koronavírus okozza az egyik leginkább fertőzőképes felsőlégúti megbetegedést az ismertek közül, mely roppant hatékonyan használja ki immunrendszerünk gyengeségeit. A járvány megszűnését pedig a nyájimmunitás elérése eredményezheti, amihez azonban az átoltott és megfertőződött emberek számának el kell érnie a lakosság legalább 60%-át. Optimista forgatókönyv szerint ezt nyár elejére érhetjük el – fogalmazott a díjazott.

Fotó: Semmelweis Egyetem

Forrás: Semmelweis.hu

Tanévrend változása

A Semmelweis Egyetem két héttel meghosszabbította a téli vizsgaidőszakot, hogy ezzel segítse azon hallgatók tanulmányait, akiket a vizsgaidőszak első heteiben rendeltek ki a járvány elleni küzdelemre.

A Gyógyszerésztudományi Karon február 15-én kezdődik a tavaszi szemeszter, elmarad a tavaszi szünet, és így a nyári vizsgaidőszak egy héttel később ér véget, július 9-én. A végzős hallgatók záróvizsga időszaka június 1–18. lesz.

Köteles István

HÍREK DEBRECENBŐL

Modellváltás a Debreceni Egyetemen

2021. január 21-én a Debreceni Egyetem egy rendkívüli szenátusi ülés keretén belül hozott döntést arról, hogy az egyetem új szervezeti formára tér át. Ennek lényege, hogy az intézményt ezentúl egy állami alapítású, közfeladatot ellátó, közérdekű vagyonkezelő alapítvány fogja fenntartani. Az egyetem szenátusa elmondta, hogy a hagyományos tudományágak mellett továbbra is kiemelt figyelmet fordít az egészségipari, agrár-és élelmiszertudományi, valamint a műszaki és a tanárképzési területekre. Az alapítványi fenntartás a jelenleginél rugalmasabb környezet megteremtése által tovább növelheti a Debreceni Egyetem versenyképességét és bevételszerző képességét. Az új finanszírozási formában az intézmény gyorsabban tud majd reagálni a térség gazdasági igényeire, így a fiatalok még inkább versenyképes oktatásban részesülhetnek.

Vizsgaidőszak és félévkezdés a Debreceni Egyetemen

2020. december 14-től 2020. január 29-ig tartott a téli vizsgaidőszak a Debreceni Egyetemen. A járványügyi előírásoknak megfelelően a vizsgák elsősorban online, vagy írásban zajlottak. Néhány karon – így a Gyógyszerésztudományi Karon is – egyes tantárgyakból, ahol elengedhetetlen volt, ott a vizsgák személyes jelenléttel lettek megszervezve. 2021. február 1-jén a regisztrációs héttel elkezdődik 2020/2021-es tanév második féléve, melynek során az oktatás az előző szemeszterben elrendelt módon folytatódik tovább, távoktatás formájában. A gyakorlatorientált képzéseken az oktatás személyes jelenléttel zajlik majd, a járványügyi előírásokat betartva, kisebb csoportokban.

Pető Ágota

HÍREK MAROSVÁSÁRHELYRŐL

Ferencz Elek erdélyi magyar gyógyszerész a Pápai Páriz Ferenc Alapítvány díjazottja 2020-ban

Balla Árpád főorvos kezdeményezésére 2000-ben létesült Székely-udvarhelyen az erdélyi polihisztor orvos *Pápai Páriz Ferenc*ről elnevezett Alapítvány, melynek célkitűzése az orvosok, gyógyszerészek folyamatos szakmai továbbképzésének támogatása és a kiváló szakmai, tudományos tevékenységek díjazása. A díj emléklapból és bronzplakettből áll, melybe a díjazott nevét is belevésik. A díj átadására évente szeptember 10-én, Pápai Páriz Ferenc halálának évfordulóján kerül sor, Székelyudvarhelyen.

2020-ban az Alapítvány kuratóriuma a fiatal kutatói kategória díját *Ferencz Elek* PhD-hallgatónak, a marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem („*Emil Palade*") tanársegédének ítélték oda. Ferencz Elek az Egyetem Gyógyszerészeti Karának végzettje (2018). Kiváló tanulmányi eredményei nyomán évfolyamelső lett, miáltal elnyerte az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztályának „*Csőgör Lajos" díját* és a *dr. Formanek Gyula Emlékdíjat*. Kiváló szakmai eredményei mellett komoly érdeklődést mutatott a kutatómunka iránt, már hallgatói korában számos kutatási területtel ismerkedett az Erasmus diákcsere program keretében, a Szegedi Tudományegyetem Farmakognóziai Intézetében, a budapesti Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézetében. A CEEPUS program résztvevőjeként a komáromi Selye János Egyetem (Szlovákia) Kémiai Intézetével ismerkedhetett. A gyógyszerészdiploma megszerzése után továbbra is szoros kapcsolatban maradt az egyetemi oktatással, a kutatómunkával. Jelenleg szakgyógyszerészi (klinikai labor) és PhD-

hallgató, kutatási projektek résztvevője. Fő kutatási témája a kísérlettervezésen alapuló kromatográfiás módszerfejlesztés. Publikációs tevékenysége is figyelemre méltó. Jelenleg az Egyetem Fizikai kémiai Tanszékének tanársegéde. a Richter Gedeon cég romániai – marosvásárhelyi – fiókvállalatának fejlesztő analitikusa.

Kétségkívül a fiatal erdélyi magyar szakember ígéretes jövő előtt áll, úgy a kutatás, mint a magyar nyelvű gyógyszerészképzés területén. Kitüntetéséhez gratulálunk és további szép szakmai sikereket kívánunk!

Az alapítása óta eltelt két évtizedes időszak alatt tíz gyógyszerész részesült e díjban: *Rácz Gábor* (2005), *Gyéresi Árpád* (2006), *Sipos Emese* (2008), *Péter H. Mária* (2009), *Zágoni Elemér* (2012), *Kelemen Hajnal* (2014), *Fülöp Ibolya* (2015), *Gáll Zsolt* (2016), *Székely Pál* (2018), *Ferencz Elek* (2020).

Prof. Gyéresi Árpád

HÍREK PÉCSRŐL

Óriási érdeklődés övezte a COVID-19 óltóanyagokról szóló továbbképzést

„*Amit a COVID-19 oltóanyagokról tudni kell*" címmel szervezett online továbbképzést a Gyógyszerészi Biotechnológiai Intézet január 21-én, amely a különböző, már piacra került és még elfogadásra váró vakcinák technológiáit hivatott bemutatni és megismertetni a hazai gyógyszerész szcénával. A továbbképzés, amellett, hogy igyekezett minél szélesebb körű tudással felvértezni a szakmabelieket, olyan témákkal is foglalkozott például, hogy milyen biotechnológiai eljárások képezhetik a jövőben a koronavírussal szembeni védettség kialakításának tárgyát olyan személyeknél, akik esetleg nem kaphatnak oltást valamilyen egészségügyi oknál fogva. A továbbképzésre több mint 600 fő regisztrált, ami rekordnak számít a Gyógyszerésztudományi Kar tudományos és szakmai előadássorozatainak történetében. A premiert követően még egy napig volt elérhető a továbbképzés anyaga, így az első blokkot összesen 1380-an tekintették meg.

Nemzetközi együttműködésben vesz részt a Farmakognóziai Intézet

A gyógynövényekkel kapcsolatos tudás folyamatosan változik, bővül, amit szükséges mind a gyógyításban résztvevő szakemberekkel, mind pedig a felhasználókkal megismertetni. E célból indult el egy nyílt hozzáférésű oktatási anyag fejlesztése a természetben előforduló molekulákkal kapcsolatban (*Open access Educational Materials on Naturally Occurring Molecules – sources, biological activity and use,* OEMONOM), hogy érthető, ingyenes és könnyen elérhető anyagokat készítsen szakemberek, orvosbiológiai képzésekben részt vevő hallgatók, valamint laikusok számára a természetes vegyületek emberi szervezetre gyakorolt hatásairól. A projekt 8 európai egyetem együttműködésével jött létre, és az anyagok, nemcsak angol nyelven, hanem a résztvevő egyetemek saját anyanyelvén (cseh, francia, német, magyar, olasz, portugál, szlovák és szlovén) is elérhetőek lesznek. Magyarországról a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karának Farmakognóziai Intézete vesz részt a projektben, olyan nemzetközi egyetemekkel együttműködve, mint a Charles University, University of Bologna, Université de Lorraine, University of Porto, Comenius University in Bratislava, University of Ljubljana.

Oltatni avagy sem? – az egyetemi újság ködoszlató interjúja

A PTE Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár munkatársai, *prof. Botz Lajos* intézetigazgató főgyógyszerész, a GYTK dékánja és *Czinner Valéria* szakgyógyszerész voltak az *UnivPécs* vakcinációval kapcsolatos kérdéseket feszegető interjújának riportalanyai. Az egyetemi lap honlapján publikált interjúban a COVID-19 elleni vakcinákkal kapcsolatos, közösségi portálokon megfogalmazódó legkülönbözőbb kérdéseket, aggodalmakat és álhíreket vetette fel a riporter a két válaszadónak, akik a rendelkezésre álló tudományos ismeretek fényében, kimerítően és közérthetően válaszolták meg azokat. *Prof. Botz Lajos* az interjúban hangsúlyozta, ahhoz, hogy a közösségi védettség kialakulását elérjük „*az egocentrikusság helyébe a közösségi gondolkodás kell, hogy lépjen.*"

A PTE szenátusa a GYTK módosító javaslatával szavazta meg a modellváltást

A PTE Szenátusa 29 igen, 9 nem és 1 tartózkodás mellett, minősített többséggel megszavazta az egyetemi modellváltást. Innentől kezdődnek meg a tárgyalások a PTE-vel az átalakulásról, amely valamennyi kart érinti. Hogy milyen módon? Azt egyelőre senki sem

tudja. *Botz Lajos* professzor, a Gyógyszerésztudományi Kar dékánja a Pécsi Tudományegyetem és polgárai érdekérvényesítése céljából javasolta, hogy az egyetem legfontosabb dokumentumát, az alapító okiratot a rektor csak a Szenátus támogatásával terjeszthesse a kuratórium elé, így biztosítva, hogy az egyetem támogatása nélkül az alapító okirat megváltoztatása ne legyen lehetséges. *Prof. Miseta Attila* rektor a javaslatot, mint előterjesztő befogadta, így az az elfogadott előterjesztés részévé vált.

A záróvizsgás gyakorlatra készülő hallgatók is oltakoztak

December 30-án érkezett meg több magyar nagyváros oltópontjára a Pfizer és a BioNTech közös oltóanyaga, amellyel még a 2020-as év utolsó napjaiban megkezdték a vakcinációt. A magyar oltási terv értelmében először az egészségügyi dolgozókat oltják be, azokat, akik a betegellátó egységekben leginkább ki vannak téve a koronavírus fertőzöttség veszélyének. A Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karának V. éves hallgatói februártól szintén az egészségügyi ellátórendszerben fognak aktívan részt venni, hiszen ekkor veszi kezdetét a szakmai gyakorlatuk. Ezért oltakoztak ők is január 9-én a Neurológiai Klinika Rehabilitációs Központján kialakított oltóponton. A magyar programban résztvevő hallgatók készségesen vettek részt az oltásban, melynek során – elmondásuk alapján – minimális vagy semmilyen fájdalmat sem tapasztaltak.

Lokodi Dávid

HÍREK SZEGEDRŐL

Az SZTE is alapítványi egyetem lesz

Palkovics László ITM miniszter szerint az orvosképző egyetemek – *„ha ezt kifejezetten kérik”* – alapítványi fenntartású intézmények lehetnek. *Rovó László* rektor a modellváltást garanciákkal jónak tartja. Január 18-án a Szenátusi ülés nem hozott döntést (*Délmagyarország*, 2021. január 10., 13., 14., 19. és 20.). Január 29-én azonban, csaknem két és fél órás vita után, 29 igen, 16 nem és 7 tartózkodás mellett a Szenátus úgy döntött, támogatja, hogy az egyetem alapítványi fenntartásban működjön tovább. *Szabó Gábor* korábbi rektor arról számolt be, hogy Palkovics László innovációs és technológiai miniszterrel arról egyeztettek, hogy az egyetem csak akkor kéri a modellváltást, ha teljesülnek a feltételeik (*Index*, január 29.).

Élmezőnyben a Szegedi Egyetem

A *Figyelő* 2021-es felsőoktatási rangsorában a Szegedi Tudományegyetem lett a legjobb vidéki intézmény. A *HVG Diploma* különszámában az SZTE mind a 12 kara eredményes volt, pl. a Bölcsészet és Társadalomtudományi Kar az ország 147 egyetemi kara közül a harmadik helyen végzett és a többi karok is szépen szerepeltek (*Délmagyarország*, 2020. december 29.).

Nemzetközi versenyen az SZTE hallgatói

Egy képzeletbeli gyógyszercég marketing stratégiájának megalkotásán dolgoztak az SZTE hallgatói. A verseny öt európai egyetem 210 ezer hallgatója, továbbá 23 ezer oktatója és munkatársa számára tette lehetővé az országok közötti mobilitást és együttműködést. Az öt egyetemről összesen 200 diák – a szegedi egyetemről 20 fő – nevezett, közöttük gyógyszerészhallgatók is, akik megtanultak nemzetközi környezetben és csapatmunkában együttműködni (*Délmagyarország*, 2021. január 18.).

III. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Bio-technology and Regulatory Science

A rendezvényre Szegeden 2021. január 20-22-én került sor. A plenáris előadást – *„The hidden role of the human factor in scientific thinking”* címmel – *prof. Szántay Csaba* (Richter Gedeon Nyrt.) tartotta. Hazánkból és a szomszédos országokból összesen 53 előadást mutattak be – *Uhljar Luca Éva* tájékoztatása alapján.

Katona Gábor pályázata támogatást nyert

A *Proof of Concept Alap* elsődleges célja az SZTE-n keletkezett technológiák piaci hasznosításának elősegítése. A szakmai és financiális támogatás lehetőséget biztosít a technológiák hasznosításának értékelésére. Az SZTE tudományos és innovációs rektorhelyettese által meghirdetett Egyetemi Innovációs Ökoszisztéma projekt keretében megvalósítandó pályázati felhívásra benyújtott kutatói pályázatok közt *Katona Gábor* (Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet) *„Innovatív*

két kompartmentes nanorészecske-formuláció applikátor fejlesztése" című pályázata támogatást nyert.

Nyílt napok a Szegedi Egyetemen

2021 januárjában az SZTE hét kara mutatkozott be a felvételizőknek. A Zoom-eseményen való részvételt előzetes regisztrációhoz kötötték. A Gyógyszerésztudományi Karon erre január 30-án 10 órától került sor (*Délmagyarország*, 2021. január 14.).

Egyetemisták segítik a falusi kisdiákokat

Az ország hét egyetemének 369 hallgatója vett részt a *Tanítsunk Magyarországért* programban, közöttük az SZTE hallgatói is. Az egyetemista mentorok összesen 1633 általános iskolás diákot vettek szárnyaik alá, segítették őket, hogy sikerrel fejezzék be tanulmányaikat. Emlékeim szerint hasonló a '80-as években is volt, akkor orvos- és gyógyszerészhallgatók gimnazistákat mentoráltak (*Délmagyarország*, 2020. december 24.).

Az amerikai nagykövet is gratulált

Az USA budapesti nagykövete gratulált *Karikó Katalinnak*, aki tudományos eredményeivel megalapozta a COVID-19 ellen kifejlesztett egyik oltóanyag-technológiát.. Karikó Katalin és munkatársa, *Drew Weissman* dolgozta ki a módszert, amellyel módosított mRNS-változatot használnak a immunizálásra. Sikerének más magyar kutatók is részesei: *Boros Gábor*, *Pardi Norbert* és *Szabó Gábor*. *Richard Dawkins* tudományos író szerint Karikó Katalin Nobel-díjat érdemelne (*Google*, 2020. dec. 28., *Délmagyarország*, 2021. január 7. és 12.).

A 65 éves kisújszállási biokémikus édesanyja gyógyszertári asszisztens volt. Karikó Katalin 1985-ig az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont munkatársaként dolgozott (akkor eltanácsolták). Férjével és kétéves lányával került az USA-ba (lánya azóta kétszeres olimpiai bajnok lett). A BioNTech cég alelnökeként először kapta meg a Közmédia *Év Embere Díjat* (*Medical Online*, 2021. január 4.). A tőzsdén a két nevezett cég kötvényei hetente 1 millió USD-vel emelkednek. A *Szeged díszpolgára* elismerést a város napján, 2021. május 21-én személyesen veszi át (*Délmagyarország*, 2021. január 21.).

Szporny Sára gyógyszerész portréja

Szporny Sára aranydiplomás gyógyszerész Szegeden 1966-ban kapott oklevelet. 1939-ben gyógyszerészcsaládban született, „kispolgári származása és vallásossága" miatt csak később vettek fel az egyetemre. Hódmezővásárhelyen az Aranykígyó Sporny Patikát 1897-ben alapították, amelynek berendezése azóta is változatlan. 1996 óta az Aranykígyó tulajdonosa, *Boldog Gizella-díjas* és a *Délmagyarország Aranyembörnek* választotta. A helyi lap egész oldalas, fényképes cikkben ismerteti kolléganőnk sikeres szakmai életét (*Délmagyarország* 2021. január 9.).

„A patikát választotta a foci helyett"

Thurzó Ferenc aranydiplomás gyógyszerész 1970-ben végzett Szegeden. Kiskundorozsmán a Thurzó Gyógyszertár személyi jogos vezetője. Élete során számos dolog érdekelte; az elmúlt évtizedekben pl. Szeged és Kiskundorozsma egészségügyének több területén kitartóan és igen eredményesen tevékenykedett. A helyi lap egész oldalas, fényképes cikkben ismerteti kollégánk szép szakmai életútját (*Délmagyarország*, 2021. január 7.). Munkásságát *Dlusztus Imre* és *Temesvári Mária Patikák és patikusok 1* című könyve (ld. Könyvismertetés) „*Jónak lenni jó*" cím alatt 9 fényképet tartalmazó 6 oldalas cikkben mutatja be.

prof. emer. Kata Mihály

IN MEMORIAM

Dr. Kormos Márta (1941–2020)

Dr. Kormos Márta aranydiplomás gyógyszerész – *dr. Hegedűs János* (*Gyógyszerészet. 2020;64:756)* évfolyamtársa és özvegye – 2020. december 18-án elhunyt. Gyógyszerészi oklevelét 1964-ben Szegeden szerezte. Néhány éven át – többek között a körösladányi Kígyó Gyógyszertárban – beosztottként dolgozott. Hamarosan Gyomaendrőd gyomai városrészén, hangulatos környezetben, a Holt Hármas-Körös partján, több orvosi rendelő szomszédságában Aranysas Gyógyszertár néven új patikát alapított, amelynek személyi jogos tulajdonosa volt. Emlékét megőrizzük.

prof. emer. Kata Mihály

„Jót s jól” — Minőség a gyógyszerészetben

Az MGYT frissen megjelent szakkönyvét *Bódis Attila* és *Laszlovszky István* szerkesztette a *Gyógyszerészet*-ben megjelent – kifejezetten ezen gyűjteményes kötet összeállítását célzó felkérés alapján készült – közlemények felhasználásával. A 25 szerző által jegyzett, 15 fejezetet tartalmazó művel a kiadó szándéka az volt, hogy olyan könyvet adjon a minőségbiztosítás iránt érdeklődőknek és elkötelezetteknek, amely felöleli a gyógyszerészet különböző területein elvárt és megvalósított minőségirányítási feladatok gyakorlati megközelítését. Ez a – ma már – főként nemzetközi és hazai jogszabályokkal körülbástyázott követelményrendszer, a helyi adottságokra kidolgozott eljárások ismertetése révén válik érthetőbbé és így követhetőbbé, számos szakterületre adaptálhatóvá.

A „*Jót s jól*” tehát nem jogszabálygyűjtemény, hanem köznapi nyelven fogalmazza meg a lényeget. Az egyes fejezetekben, ezeken belül egy-egy szűkebb szakterületen hiteles, tapasztalt kollégáink mutatnak rá a kritikus pontokra, így akármilyen területen is dolgozunk, oldalról oldalra találunk olyan példákat, melyek a minőségre koncentrálás szükségességét demonstrálják. A könyv nem regény, nem arra szolgál, hogy egyszerre végigolvassuk, bár az is tanulságos. Sokkal inkább szakkönyv és oktatási segédlet, melyben megtaláljuk a saját szakterületünkre vonatkozó részeket, de minden más fejezet is tartalmaz követésre érdemes gondolatokat, gyakorlati szempontokat.

A könyv a hatósági szemlélet kialakulásával és a nemzetközi elvárások bemutatásával kezdődik, a korszerű ipari gyakorlat bemutatásával folytatódik, majd a nagykereskedelem szempontjai kerülnek sorra. Mindezeket a lakossági és kórházi gyógyszerészi tevékenység szempontjából lényeges ismeretek összefoglalása, valamint a ma már az oktatásban is elvárt minőségbiztosítás rendszerének ismertetése zárja. A könyvhöz egy fogalomtár is készült, mely megkönnyíti az eligazodást az ezen a szakterületen használt terminológiában.

Végezetül meg kell említenünk azt is, hogy a gyógyszerügy területén nem gyógyszerészi diplomával rendelkező kollégáink szemléletformálásában is nagy szerepet játszhat a könyv, megkönnyítve nekik a gyógyszerészi diplomával rendelkezők gondolkodásának megértését.

Bódis Attila, Laszlovszky István, szerk. „Jót s jól” – Minőségügy a gyógyszerészetben. Budapest: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság; 2020. 380 oldal. Ár: 6825 Ft. Megrendelhető: www.mgyt.hu

Télessy István
a gyógyszerészeti tudományok kandidátusa, c. egyetemi docens

Patikák és patikusok 1

A nagyméretű (24x29 cm-es) színes kötet 70 írásban mutatja be a Trianon előtti és a mai Magyarország gyógyszerészeinek felelősségteljes, sikeres életét és világát. A könyvben 18 gyógyszerész-dinasztia, 20-nál több gyógyszerész és gyógyszerész házaspár van. Néhány elhunyt patikusról is megemlékeznek. A gyógyszergyár-alapítók között *Kabay János* és *Richter Gedeon* munkásságát ismertetik. A professzorok között szerepel *Than Károly* és *Dávid Lajos*. A hálózatok köréből az Alma, a Benu és a PatikaPlus hálózattal foglalkoznak. A *Tudás-tár*ban alapfogalmakat ismertetnek. A szövegeket több száz színes és néhány archív fotó teszi érdekessé. Láthatunk számos szép, modern patikakülsőt és -belsőt.

Vannak benne híressé lett pályaelhagyó gyógyszerészek, pl. írók, festők, Nobel-díjas, olimpiai bajnok úszónő, feltaláló, novellista, polihisztor, múzeum-igazgató, pirotechnikus, fociedző és borszakértő; többségüket név szerint ismerjük. Az eddig bemutatott gazdag tárgyi anyag is lenyűgöző. Ennél sokkal – de sokkal! – többre értékelem a gyógyszerészek hivatásunk iránt érzett felelősségét, amelynek középpontjában az emberek állnak, akik a gondoskodásért, a törődésért, az empátiáért és a bátorító kedves szavakért őszintén hálásak.

A gyógyszertárak megőrizték hagyományos tisztaságukat, szép berendezésüket és az annyira jellemző patikaillatot. A betegek is tisztelik és értékelik a csendet, ami garantálja, hogy hivatásunkat kollégáink felelősségteljesen végezhessék. Itt említem, hogy a gyógyszertárak pontosan nyitnak és zárnak; a gyógyszerészetben - hála ugyan lehet, de - hálapénz nincs! A gyógyszerek és más termékek kiszolgálása viszonylag gyorsan történik (nem kell órákat várni); nincs több hónapos várakozási idő (legkésőbb másnap még a nagyon drága gyógyszer is átvehető). A gyógyszerész nem tévedhet! Gyógyszertárainkban már harminc évvel ezelőtt is évente legalább 160 millió beteg fordult meg. A COVID-fertőzésnek ők is fokozottan ki vannak téve.

A szerzők, a fotósok és a szerkesztők kitűnő, hivatásunkhoz méltó kötetet állítottak össze, amit kollégáinknak, gyógyszerészhallgatóknak, a patikák dolgozóinak és az olvasóknak jó szívvel ajánlok.

Dlusztus Imre, Temesvári Mária. Patikák és patikusok 1. Algyő: Nemzeti Értékek Könyvsorozat. 2020; 213 oldal. (Ára: 8000 Ft. - Érdeklődés: Dobrotka Pál, 06(70)262-0235.)

prof. emer. Kata Mihály.

HELYESBÍTÉS

2020. novemberi lapszámunk 659. oldalán *Lőbel Nikolett Az álhírek és azok pszichológiája* című közleményének (*Gyógyszerészet 2020;64:654-660*) irodalomjegyzékében a 15. hivatkozást részben tévesen, nem a valódi szerző feltüntetésével közöltük. A vonatkozó referencia helyesen:

Falyuna N. Az áltudományos szövegek pragmatikai vizsgálata. Esettanulmány a lúgosító diéta példáján. Századvég, 2017;84:85-107.

A hibáért a hivatkozott és hivatkozó közlemények szerzői és a kedves olvasók elnézését kéri a felelős szerkesztő.

A *Gyógyszerészet* 2021. évi januári számának 28. oldalán egy sajnálatos betűhiba történt. Az *Anno…* című közleményben *(Gyógyszerészet. 2021;65:24-28) dr. Takácsi Nagy Géza* a helyes név. Az elírásért a szíves elnézésüket kérjük.

Sz. L.

Hírek a nagyvilágból

Bozó Tamás (BT), Budai Marianna (BM)

A FIP ITINERE TÖRVÉNYHOZÓKNAK A GYÓGYSZERÉSZI VAKCINÁCIÓ BEVEZETÉSÉHEZ

A Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség (FIP) február első napjaiban publikálta a honlapján azt a segédanyagot, amit egészségügyi minisztériumok és jogalkotók számára készítettek azzal a céllal, hogy útmutatót és segítséget nyújtsanak számukra a gyógyszerész által végzett vakcinációs programok bevezetéséhez, ezzel is segítve a COVID-19 pandémia elleni harcot. Az anyag azon országok törvényhozóinak és hatóságainak tapasztalataira alapulva készült, ahol a gyógyszerészi vakcinációt és tesztelést korábban már sikerrel bevezették. A FIP ezen eszközének segítségével a szakmapolitikusok felmérhetik országuk pandémiával kapcsolatos felkészültségi szintjét és jogi környezetét a gyógyszerészek által támogatott tömeges vakcináció előremozdítására. Az anyagban található ellenőrzőlisták könnyen és világosan azonosíthatóvá teszik a vakcinációval, teszteléssel és ellátási lánc menedzsmenttel kapcsolatos prioritásokat és teendőket. „*Kicsiny vagy nagy közösségekben világszerte könnyen és széleskörűen elérhető egészségügyi szakemberekként a gyógyszerészek nagy mértékben képesek hozzájárulni a közegészségügyhöz, és a pandémia megregulázáshoz. Már számos ország felismerte az értékét annak, hogy kiaknázza a gyógyszerészi hivatásban rejlő potenciált a gyógyszertári vakcinációs programok segítségével, ugyanakkor még többen tehetnék ugyanezt.*” – mondta a dokumentummal kapcsolatban *Ronald Guse*, a FIP *Forum of Professional Regulators* elnöke. Hozzátette, hogy a FIP és társszervezetei sikerrel szolgáltathatnak egy ilyen program szakmai hátteréül, a szükséges standardok és képzési programok kidolgozásától akár a szabályozások megszövegezéséig. A „*FIP's Pharmacy-based pandemic vaccination programme: Regulatory self-assessment tool*” letölthető a Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség honlapjáról.

FIP develops tool to support regulators in implementing pharmacy-based vaccination programmes to combat pandemic. (2021.02.04.) https://www.fip.org/press-releases?press=item&press-item=98

BT

A SVÁJCI PATIKÁKBAN KANNABISZT IS FOGNAK ÁRULNI – FEKETEPIACI ÁRON

Fotó: Add Weed / Unsplash

2022 elejétől bővülni fog a svájci patikák kínálata. Egyelőre még csak kísérleti céllal, de több, nagyvárosi patika elkezd kannabiszt árusítani. Tisztázandó, hogy nem az orvosi céllal alkalmazott kannabiszról van szó, ami már 2011 óta engedélyezett Svájcban. Ezúttal a világ sok pontján jelenleg is illegálisan beszerzett, tartott és fogyasztott kannabiszhoz juthatnak majd hozzá a svájci 18 éven felüliek – a gyógyszertárakban. A 8,6 millió lakosú Svájcban körülbelül 200 000 fő fogyaszt rendszeresen marihuánát. A program keretében a kannabiszt legálisan vásárolhatják meg a fogyasztók a táránál, Zürichben, Bernben, Genfben és Bázelben. A gyógyszertárban értékesített kannabiszt a feketepiaci valóságos versenytársának tervezik, hiszen a szabályozások alapján a gyógyszertárakban a kannabisz árát a helyi feketepiacokon uralkodó árszínvonalhoz kell igazítani. A patikai kannabisz minősége biztosított lesz: a vásárlók biztosak lehetnek abban, hogy a gyógyszertárakban szakszerűen tárolt, maximum 20% tetrahidrokannabinol-tartalmú, nem import, hanem svájci kenderből előállított „fűhöz” juthatnak hozzá. Azt is szigorúan regisztrálni fogják, hogy ki, milyen időközönként, mekkora adagokhoz juthat hozzá. A svájci hatóságok és a szakemberek a kísérleti projekt tanulmányozása során arra fogják keresni a választ, hogy a marihuána-árusítás ilyesfajta legalizálása miként hat a fogyasztók egészségére, a fogyasztói szokásaira, illetve tekintettel lesznek az ifjúságvédelmi és a szocioökonómiai vonatkozásokra is. Az előzetes felmérések alapján azonban nem lesz tülekedés a táránál, ugyanis a kannabisz-fogyasztóknak csak körülbelül a fele fogadná el a patikai kannabisz-vásárlásra vonatkozó szigorú szabályozást és korlátozásokat.

Kurz Ch. Legaler Verkauf von Cannabis in Schweitzer Apotheken. (2021.01.27.) https://www.pharmazeutische-zeitung.de/legaler-verkauf-von-cannabis-in-schweizer-apotheken-123289/

BM

A PANDÉMIA ÉS A GLOBÁLIS GYÓGYSZERPIAC

A pandémiák lehetőséget jelentenek a gyógyszeripar számára a növekedéshez, vagy pedig a visszaesést hozzák el a gazdasági mutatóikban? A SARS-CoV-2-világjárvány próbára tette a globális gyógyszerpiacot is. Az egyéni védőfelszerelések iránti hatalmas igény, bizonyos OTC-készítmények fokozott fogyása és több gyógyszer hiánya egyaránt tapasztalható (volt). A hatóanyagok és a generikumok előállításában fő szerepet vállaló Kínára és Indiára vonatkozó kezdeti exporttilalom hatóanyag- és generikus készítménybeli hiányokhoz vezetett világszerte, lassította a gyógyszergyártási folyamatot, különösen a feltörekvő piacokon, mint például Iránban. Számos országban aktuálissá vált a felülvizsgálata annak, hogy kellőképpen robusztus-e a nemzeti gyógyszerellátási lánc, és több ország foganatosított a hazai termékek preferálására vonatkozó felhívást – ilyen volt többek között az USA „*Buy American*” programja. Az elmúlt időszakban szükségszerűen a COVID-19-ellenes készítményekkel kapcsolatos projektek kerültek a gyógyszergyárak fókuszába. Ennek az is a következménye lett, hogy az egyéb terápiás területeken több új, fejlesztés alatt álló terápiát késlekedésre ítéltek. A gyógyszeripar amellett, hogy a vakcinakutatásban és -gyártásban nélkülözhetetlen szerepet tölt be, nemzetközi szinten több száz millió USD összegű támogatásokat fizet be különféle kutatásokat támogató alapokba és jelentős összegeket költ gyógyszeradományokra. Például a Bayer több mint 155 millió USD-ral támogatja a COVID-19-cel kapcsolatos kutatásokat, a Johnson & Johnson 50 millióval, a Pfizer 40 millióval, az AbbVie 35 millióval, a Novartis 20 millióval, a GlaxoSmithKline és a Biogen pedig 10-10 millióval. Kétségkívül előnyös, hogy a pandémia, a SARS-CoV-2 elleni gyógyszerek és vakcinák kutatása és fejlesztése révén szorosabb kollaborációra és információmegosztásra kényszerítette a gyógyszeripar és az egészségügyi szegmens szereplőit, aminek a fenntartása a jövőben is előnyös lehet. Annak ellenére, hogy a nemzetgazdaságok válsággal együtt járó pénzügyi/gazdasági problémái negatívan hatnak a gyógyszeriparra is, összességében elmondható, hogy a COVID-19 pandémia elsősorban a növekedés forrását jelentheti a gyógyszeripar számára.

Charity EI. The pandemic and the pharmaceutical world. (2021.01.20.) https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/140389/the-pandemic-and-the-pharmaceutical-world/

BM

MIK LESZNEK 2021 LEGKERESETTEBB PATIKASZEREI?

C-vitamin, D-vitamin, cink… ezekből az összetevőkből tartalmaztak egyet vagy többet a SARS-CoV-2 pandémia legkeresettebb patikaszerei. Ez leginkább a világjárvány első hullámának a kezdetén, a felvásárlási láz időszakában volt szembetűnő. Az immunrendszer „felturbózását” ígérő szerek iránti kereslet azóta sem lankad. Nincs ez másként az élelmiszerek vonatkozásában sem. Felmérések alapján az emberek ötöde a járvány kitörése óta egészségtudatosabban választ mind étrend-kiegészítőt, mind pedig élelmiszert, ugyanakkor csak a tizedükre jellemző az, hogy kevésbé egészségesen táplálkoznak, mint a pandémia előtt. Felfutóban vannak a gyömbéres, kurkumás, kombucha gombás készítmények, a proteinekben és rostokban dús táplálékok. Sokan nagy jövőt jósolnak a prémium minőségű olivaolajnak. Mint azt a nemzetközi piackutató intézetek is előrejelzik, a multivitaminok helyett az immunerősítő termékek lesznek a közeljövő „sztárjai”. Az egyre jelentősebb méretet öltő immunerősítő fogyasztás már az egészséges élelmiszerek gyártóit is elgondolkodásra készteti, és sorra jelennek meg a piacon az immunerősítő összetevőkkel dúsított élelmiszeripari termékek. Az immunerősítő készítmények mellett a stressz oldását ígérő és a nyugodt alvást támogató készítmények kecsegtetnek még magas fogyási számokkal 2021-re. A *Nutrition Business Journal* konkrét számokat is közöl a növekedés mértékéről. Míg 2016-ban és 2017-ben csak csekély 1-4 % növekedést tudhatott magáénak ez a termékkör, addig 2018-ban és 2019-ben már 12 és 18%-os növekedést tapasztaltak. 2020-ra 30%-os növekedést valószínűsítenek, míg az előrejelzések szerint ehhez képest is kétszámjegyű növekedés várható 2021-ben.

Bradbury R. Immune-boosting supplements will be a top 2021 trend, grocers predict. (2020.12.08.) https://www.grocerydive.com/news/immunity-boosting-supplements-will-be-a-top-2021-trend-grocers-predict/591716/

Runestad T. 6 supplement predictions for 2021. (2020.12.17.) https://www.newhope.com/vitamins-and-supplements/6-supplement-predictions-2021

BM

REFERÁTUM

Rovatvezetők

Jelinekné Nikolics Mária, Télessy István.

Referálók

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

Új típusú szer az Alzheimer ellen

Az Alzheimer-kór az egyik leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés. Előrejelzések szerint 2050-re közel 90 millióan lesznek érintettek. A tünetekért (memória romlás, nyelvi készségek hanyatlása, súlyos magatartási problémák, kognitív nehézségek) a kolinerg neuronok és egyes agyterületek szinapszisainak csökkenése felel. A tudomány jelen állása szerint a β-amiloid fehérjék felhalmozódása okozza a legnagyobb problémát. A kialakult fonalak és plakkok csökkentése a gyógyszerkutatások egyik legfontosabb célja. Ugyanakkor ilyen jellegű gyógyszer(jelölt) még nem áll rendelkezésre, így az elsődleges terápia az acetilkolinészteráz gátlók használata. Noha ezek javítják a memóriazavarokat és a kognitív diszfunkciókat, viszont az idegrendszer károsodását nem lassítják le.

Az elmúlt évtizedekben bizonyítást nyert, hogy maga az acetilkolin is előidézi az amiloid-szálak és -plakkok képződését. Az acetilkolin kapcsolatot létesít a β-amiloid fehérjékkel és az enzimjeik perifériás anionos kötőhelyével. Az ilyen kettős kötőhelygátló szerek képesek lehetnek az acetilkolin indukálta amiloid aggregáció megakadályozására, ezzel pedig befolyásolhatják a kórkép alakulását.

Orosz kutatók a fent említett elven ható, új típusú szelektív acetilkolinészteráz gátlókat szintetizáltak. Szerkezetüket tekintve ezek benziletilamin oldalláncot tartalmazó uracil származékok. Szisztematikus szerkezetmódosításokat követve bizonyítást nyert, hogy az oldallánc gátolja az enzim „bejáratát", míg a perifériás anionos kötőhelyet az uracil részlet maszkírozza. Egyes származékok 10 000-szer szelektívebbek voltak az acetilkolinészterázzal szemben, mint a butirilkolinészterázzal. *In vivo* vizsgálatok során pedig terápiás hatással bírt az egyik vegyület a kezelt állatok tájékozódási memóriájának kezelésében. Az eredmények ígéretesek lehetnek ennek a szörnyű kórképnek gyógyításában.

Semenov VE, Zueva IV, et al. Novel acetylcholinesterase inhibitors based on uracil moiety for possible treatment of Alzheimer disease. Molecules. 2020;25:4191.

KI

Az SSRI-k hatása koszorúér betegségben és depresszióban szenvedő betegek mortalitására és kardiovaszkuláris eseményeire

Az akut koronária-szindrómában (ACS) és a stabil koszorúér-betegségben (SCAD) szenvedők körében gyakori a depresszió, ami fokozott mortalitással és morbiditással társul még abban az esetben is, ha a depressziós tünetek enyhének bizonyulnak. Ezekben az esetekben a szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI-k) jelentik az elsővonalbeli kezelést, mivel nem jellemző rájuk a tiriciklikus antidepresszánsok esetében előforduló, szívre gyakorolt káros hatás. A jelenlegi tanulmányok ellentmondásosak abban a tekintetben, hogy az SSRI-k csökkentik-e a mortalitást vagy a kardiális eseményeket az együttesen koszorúér betegségben és depresszióban szenvedő betegeknél. Egy tanulmány célja az volt, hogy szisztematikus áttekintést adjon az ebben a témában ismert randomizált-kontrollált klinikai vizsgálatokról (RCT), amelyekben az SSRI-k hatékonyságát értékelik placebo-kontroll vagy intervenció nélküli kontroll csoportos vizsgálatokban.

Az adatgyűjtésben a *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE és PsycINFO adatbázisok szolgáltak alapul. Az elsődleges végpontok a bármilyen okból történő halálozás, a kardiovaszkuláris mortalitás és a miokardiális infarktus incidenciája voltak, másodlagos végpontok között szerepeltek a perkután koronária-intervenció, kardiális okok miatti korházi kezelés, angina, szívelégtelenség és stroke.

A beválogatási kritériumok alapján nyolc (ezek közül kettő követéses vizsgálattal kiegészített) RCT került áttekintésre, amelyek összesen 1148, átlagosan 55,8–61 éves kor közötti beteget tartalmaztak. Az RCT-k 2000–2016 között, a követéses vizsgálatok 2009–2018 között kerültek publikálásra. 7 vizsgálat csak ACS utáni depressziós, 1 pedig SCAD-ban szenvedő depressziós beteget tartalmazott. Az SSRI-k alkalmazása a miokardiális infarktus szignifikánsan alacsonyabb rizikójával jártak CAD-ben és depresszi-

óban szenvedő betegeknél (RR 0,54, 95% CI 0,34–0,86), valamint ACS utáni depressziós betegeknél (RR 0,56, 95% CI 0,35–0,90). A bármilyen okból történő halálozás, a kardiovaszkuláris mortalitás, a kórházi ápolás, az angina, a szívelégtelenség vagy a stroke előfordulásában nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget a vizsgált és a kontroll csoportok között. Az SSRI-k alkalmazása ACS utáni depresszióban szenvedő betegeknél a miokardiális infarktus előfordulásának 44%-os relatív kockázatcsökkenésével járt. Tekintettel arra, hogy a bizonyítékok minősége alacsony volt, ezen a területen további kutatások indokoltak.

Fernandes N, Prada L, et al. The impact of SSRIs on mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease and depression: systematic review and meta-analysis. Clin Res Cardiol. 2020. Doi: 10.1007/s00392-020-01697-8.

ÁR

Aki a vágott virágot szereti

A *Hibiscus acetosella* a Malvaceae család tagja. Afrikában őshonos, de szemben a trópusi fajokkal, ez a hűvösebb éghajlaton is megterem. Savanykás fiatal leveleit zöldségként fogyasztják. Gyógyászati célból a leveleiből és hajtásaiból készült főzetet használják vérszegénység és láz esetén. A Hibiscus fajokban főleg polifenolok, flavonoidok és antocianinok találhatók meg. A fenolszármazékok közül hibiszkussav, protokatechuinsav, galluszsav, klorogénsav és kávésav fordul elő a növényben. A flavonoidok közül a kampferitrin, gallokatechin, kvercetin és luteolin érdemel említést. Az antocianinok milyenségétől és mennyiségétől függően pedig pirosas árnyalatú lesz a csészelevelük és levelük. Ezek a vegyületek antioxidáns sajátságokkal rendelkeznek.

A *H. sabdariffa* alapos tanulmányozások tárgya volt, viszont a *H. acetosella*-ról már lényegesen kevesebb információ van. Emiatt a dél-koreai kutatók ezt a növényt vetették vizsgálat alá. A leveleket a színezetük alapján két csoportba sorolták: zöldek és pirosak. Mint az várható volt, a piros színért felelős antocianinok magas koncentrációja egyben jobb antioxidáns hatást is eredményezett. Mivel a *H. sabdariffa* bizonyítottan rendelkezik antibakteriális hatással, így ezt is érdemesnek találták megvizsgálni. Grampozitív baktériumnak a *Staphylococcus aureus*-t választották, míg Gram-negatívnak a *Pseudomonas aeruginosa*-t. A növényből kinyert polifenolok mindkét esetben gátolták a tenyészeteket, de a *P. aeruginosa* esetében jobban.

Ezek alapján megállapították, hogy a jól ismert *H. sabdariffa* mellett a *H. acetosella* is ígéretes lehet újabb növényi hatóanyagok felfedezésében.

Lyu JI, Ryu J, et al. Phenolic compounds in extracts of Hibiscus acetosella (Cranberry Hibiscus) and their antioxidant and antibacterial properties. Molecules. 2020;25:4190.

KI

Fostemsavir multirerisztens HIV-1 infekcióban

Némely 1-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1) infekcióban szenvedő, kombinált antiretrovirális kezelés alatt álló betegnél korlátozottak lehetnek a további antivirális kezelési lehetőségek a multirezisztencia fennállása, kontraindikáció esete vagy elfogadhatatlan mellékhatások miatt. Ezekben az esetekben sürgető igény van új hatásmechanizmusú antiretrovirális gyógyszerekre, mint amilyen a fostemsavir. Ennek a vizsgálati prodrugnak az aktív metabolitja a temsavir, amely közvetlenül kötődik egy a vírusburokban található glikoproteinhez (gp120), meggátolva egy olyan konformációs változást, amely a vírusnak a gazda immunsejtekhez való kötődését és azokba történő bejutását eredményezné.

A fázis 3 BRIGHTE nevű vizsgálatban a fostemsavir hatékonyságát vizsgálták korlátozott terápiás lehetőségekkel rendelkező, multirezisztens HIV-1 fertőzésben szenvedő betegeknél. 2015 februárjától 2016 májusáig hat kontinens 23 országának 108 vizsgálati helyéről vonták be és osztották két kohorszra a betegeket.

Az első kohorszba 3:1 arányban randomizálták azokat a betegeket, akiknek lehetőségük volt legalább egy teljesen aktív antiretrovirális gyógyszert kapni a vizsgálat indulásakor. Az alanyok vak vizsgálatban 8 napon keresztül naponta kétszer 600 mg fostemsavirt vagy placebót kaptak, ezt követően nyílt vizsgálatban szedték tovább a fostemsavirt. A második kohorszba randomizáció nélkül került betegek, akik számára nem volt további aktív antiretrovirális terápiára lehetőség, nyílt vizsgálatban kaptak 600 mg fostemsavirt és optimalizált háttérterápiát naponta kétszer. Az elsődleges végpont a HIV-1 RNS log10 szintjének átlagos változása volt a randomizált kohorszban az 1. naptól a 8. napig. A másodlagos végpontok között szerepelt a 40 kópia/milliliter alatti HIV-1 RNS érték és a CD4+T-sejt szám átlagos változása.

Az összesen 371 betegből 272-et a randomizált kohorszban és 99-et a nem randomizált kohorszban kezeltek. A 8. napon a HIV-1 RNS szintjének átlagos csökkenése 0,79 log10 kópia/milliliter volt a

fostemsavir csoportban és 0,17 log10 kópia/mililiter a placebo csoportban (P <0,001). A 48. héten virológiai válasz (HIV-1 RNS szint <40 kópia/milliliter) a randomizált kohorszban a betegek 54%-nál és a nem randomizált kohorszban lévők 38%-nál fordult elő; a CD4+T-sejtek átlagos növekedése 139 és 64 sejt volt köbmilliméterenként. Nemkívánatos események a betegek 7%-ában vezettek a fostemsavir leállításához.

Összességében a korlátozott terápiás lehetőségekkel rendelkező, multirezisztens HIV-1 fertőzésben szenvedő betegeknél a fostemsavir szedése a HIV-1 RNS szintjének szignifikáns csökkenését eredményezte a kezelés első 8 napjában a placebo csoporthoz képest. A fostemsavir hatásossága 48 héten keresztül fennmaradt.

Kozal M, Aberg J, et al; BRIGHTE Trial Team. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. N Engl J Med. 2020;382:1232-43.

ÁR

A joghurt oltalma

A joghurt erjesztett tejtermék, ami remek vitamin-, ásványianyag- és kalciumforrásnak számít. A tejben lévő laktózt a tejsav baktériumok (LAB) alakítják tejsavvá. Előírás szerint a joghurt kultúrához *Streptococcus thermophilus* és *Lactobacillus bulgaricus* oltóbaktériumokat használnak, amik végeredményben felelősek a jellegzetes joghurt ízért. A LAB feltételeit az Európai Élelmiszerbiztonsági Hivatal szabályozza, miszerint az oltókultúra stabil kell legyen, és túl kell élnie a hűtési hőmérsékletet a tárolás során (21-28 nap).

A joghurt kultúrák széleskörben elismert probiotikumok, az egészségre gyakorolt jótékony hatásuk révén. Az Élelmezésügyi és Mezőgazdasági Világszervezet és az Egészségügyi Világszervezet (FAO-WHO) definíciója alapján a probiotikum: *(1)* nem lehet patogén; *(2)* a klinikailag alkalmazott antibiotikumoknak nem állhat ellen; (3) túléli a gyomor-bél traktus körülményeit; (4) képes elszaporodni a bélben; (5) gátolja a patogén kórokozók szaporodását.

A Belgrádi Egyetem kutatói a *S. thermophilus* BGKMJ1-36 és *L. bulgaricus* BGVLJ1-21 vonalak technológiai és egészségmegőrző tulajdonságait karakterizálták, azt vizsgálva, hogy alkalmasak lehetnek-e újféle, hatékonyabb oltóbaktériumnak.

Mindkét vonal 42°C-on 5 óra alatt aludttejet eredményezett, hidrolizálta az α_{s1}-, β-, és κ-kazeint, és antimikrobiális hatást mutatott *Listeria monocytogenes* ellen. A BGKMJ1-36 baktériumvonal exopoliszacharidot termel, ami lényegesen meghatározza a joghurt reológiai tulajdonságait. Mindkét baktériumvonal túléli a szimulált gyomor-bél traktusban uralkodó körülményeket, ami után képesek kitapadni a Caco-2 bélhámsejtekre. Ezt követően fokozzák az autofágia, a szorosilleszkedés fehérjéinek és a mikróba ellenes fehérjék kifejezéséért felelős géneket, és így ellenállóbbá teszik a bélrendszert a fertőzésekkel szemben. Az eredmények ígéretes, új oltóbaktériumokat kínálnak egy még egészségesebb joghurt előállításához.

Popović N, Brdarić E, et al. Yogurt produced by novel natural starter cultures improves gut epithelial rarrier in vitro. Microorganisms. 2020;8:1586.

KI

POSTGRADUATION INFORMATION

Tábi T: Most important pharmacological properties of non-insulin antidiabetic drugs ... 67
Szente L, Szejtli G., Sohajda T., Puskás I.: Cyclodextrins in dual function against coronavirus: excipients and pharmaceutical actives ... 74
Fittler A, Nagy G: Challenges of pharmacy communication during a coronavirus pandemic ... 80

HISTORY OF PHARMACY

Tatár Gy: The regulation pertaining to the production and distribution of special drugs and drugs of secret composition ... 86

BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

Balogh N, Schelz Zs, Zupkó I: Pharmacotherapeutic options in the treatment of breast cancer ... 93

CURRENT PAGES

Berthótyné Kuba K, Proszenikov A: Changes in the everyday practice of magistral formulations associated with the appearance of Formulae Normales Edition 8th ... 102
Kretzer B: Nobel Prize in Physics 2020. ... 109

NEWS ... 116
IN MEMORIAM ... 120
BOOK REVIEW ... 121
KALEIDOSCOPE ... 123
GLEANING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE ... 125

MGYTávoktatás – 2021. február

Tábi Tamás: A nem-inzulin antidiabetikumok legfontosabb farmakológiai tulajdonságai

A metformin:
a) a nem-inzulin antidiabetikus farmakoterápia bázisszere. ☐
b) javítja az inzulinérzékenységet, ezzel a betegség alapvető okát kezelve. ☐
c) mindkét fenti állítás igaz. ☐

Az akarbóz:
a) jellemző és gyakori mellékhatása a makacs obstipáció. ☐
b) hatásának alapja, hogy a bélben gátolja az összetett szénhidrátok lebontását glukózzá és más monoszacharidokká, így lassítja azok felszívódását. ☐
c) mindkét fenti állítás igaz. ☐

Az inkretin rendszerre ható szerek:
a) önmagukban alkalmazva az inzulinszekréció csökkenését váltják ki. ☐
b) az inzulinszekréciót önmagukban is növelik. ☐
c) csak a glukóz és egyéb táplálékok inzulinszekréciót indukáló hatását erősítik. ☐

Balogh Nikoletta, Schelz Zsuzsanna, Zupkó István: Az emlődaganatok farmakoterápiás lehetőségei

Az emlődaganat kialakulását elősegítő tényezők lehetnek:
a) a nulliparitás, az obezitás, a mozgáshiány, az alkoholfogyasztás és a dohányzás. ☐
b) a tartós fiziológiás ösztrogénexpozíció, illetve a hosszú távú jatrogén ösztrogénbevitel. ☐
c) mindkét fenti állítás igaz. ☐

Az emlődaganatok hormonterápiája:
a) olyan esetekben alkalmazandó, amikor a szövettani vizsgálat során kimutatható a hormon-receptor pozitivitás (ER, PR). ☐
b) minden esetben megkezdendő, még a szövettani vizsgálatok elvégzése előtt. ☐
c) önmagában hatásos megközelítés, de nem kombinálható pl. citotoxikus szerekkel. ☐

A molekulárisan célzott terápia:
a) számára szelektív támadáspontként szolgál a HER2 receptor. ☐
b) HER pozitivitás esetén standard esetben transtuzumab alkalmazását jelenti. ☐
c) mindkét fenti állítás igaz. ☐

Több mint 100 év
szakmai tapasztalattal
a gyógyszergyártásban

Hazai tudásbázissal
a kutatás-fejlesztés
és az innováció terén

Biztos partnerként
több mint 100 országban
az egészségért

A minőségi gyógyítás szolgálatában.

Nemzedékeken át.

RICHTER GEDEON
www.richter.hu

■ 1901 óta ■

TELEFONOS ÜGYFÉLSZOLGÁLAT SZERZŐDÖTT PARTNEREINKNEK

Ingyenesen hívható zöld szám:

06 (80) 50 50 50

1-es gomb: Rendelésfelvétel

2-es gomb: Vevőszolgálat

3-as gomb: Akciós rendelés

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

4-es gomb: Egyedi Import Center

5-ös gomb:

HPH fejlesztési program ajánlatok

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

6-os gomb: Call Center

7-es gomb: Kontakt Center

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

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

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

HPH
HUNGAROPHARMA