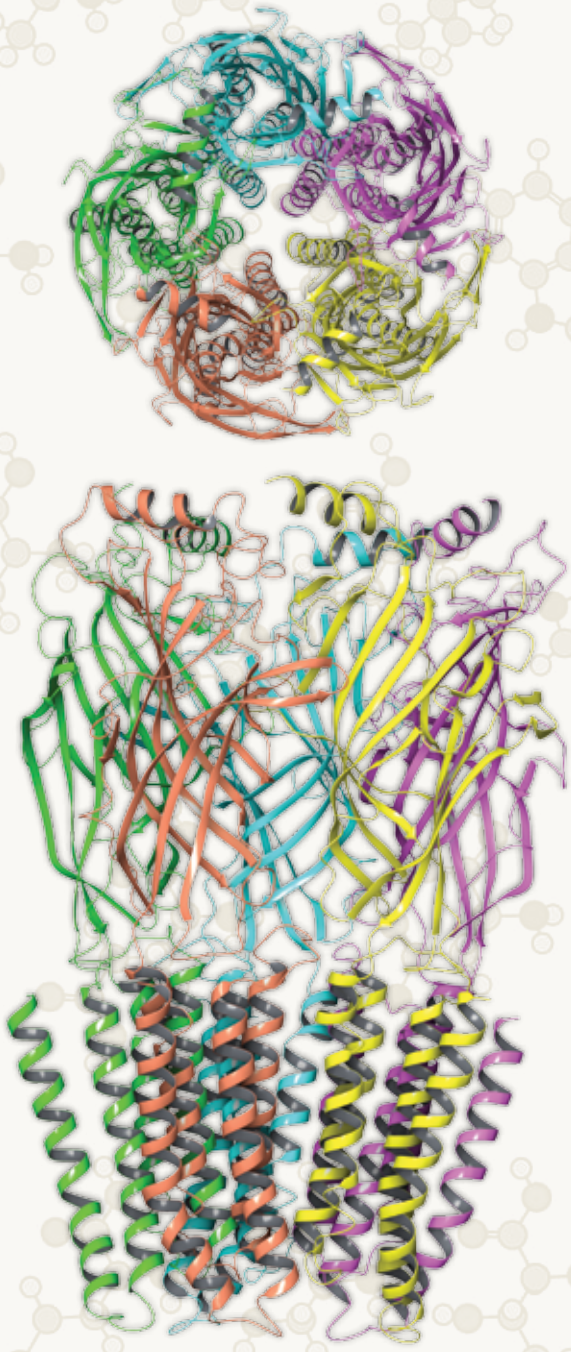
LXVI. évfolyam

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

enzimek – hormonok – vírusok – biologikumok



GABA-A receptor

2022/01.

Újévi köszöntő

A szerkesztő búcsúja

Klinikai vizsgálatok a digitalizáció korában

Mellékhatás-figyelés forgalomba hozatalt követően – II.rész

Acetilkolin-észteráz-gátlók a hazai flórában – I. rész

„High-tech" kórképek

Neves magyar gyógyszerész-évfordulók

mgyt.hu

Van, aki megnézi Ön helyett!

Ugye Önnek sincs ideje gyógyszer reklámokat nézni a televízióban vagy újságokat búnyi a különböző készítmények hirdetései után kutatva?
Pedig milyen sok vásárló keres reklámok alapján termékeket...

Ebben nyújt segítséget Önnek a HPH új szolgáltatása!

Reklámkeresőnk részletes keresőfelületén Ön szűrhet:

- **terápiás csoport,**
- **márka,**
- **média** típusa,
- **gyártó** alapján,
- **szabadszavas funkciónak** köszönhetően tetszőleges kulcsszóra is rákereshet,
- mindezt akár az **Ön által meghatározott időintervallumban.**

Ezentúl, ha bármelyik vásárló kérdése alapján megakadna, bátran **vegye igénybe gyors és egyszerű szolgáltatásunkat! Keresse a reklámkereső csempét EXTRANET felületünkön!**

Felhívjuk szíves figyelmét, hogy reklámadatbázisunk a KANTAR Media professzionális reklámfigyelő szolgáltatásán alapul, azonban nem teljeskörű és a kreatívok tartalmáért nem vállalunk felelősséget.

HPH
HUNGAROPHARMA

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2022/1.

GYÓGYSZERÉSZET LXVI. ÉVFOLYAM
GYOGAI 66: 1–56
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
Dr. Laszlovszky István

Felelős szerkesztő:
Dr. Bozó Tamás

Szerkesztők
Dr. Bódis Attila
Dr. Hankó Zoltán
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

Újévi köszöntő ... 3
A felelős szerkesztő búcsúja ... 4

Továbbképző közlemények

Szombathelyi Zsolt, Somogyi György: A jövő most kezdődik – A klinikai vizsgálatok átalakulása a digitalizáció korában ... 5
Konkoly Krisztián, Herczeg Diána Ildikó: Ki mit figyel?– Mellékhatás-figyelés a gyógyszer forgalomba hozatalát követően – II. rész ... 12
László-Bencsik Ábel: Hatóanyagok az ökológiai szolgáltatásban– Acetilkolin-észteráz-gátlók a hazai flórában I. ... 17

Praxis

Budai Lívia: "High-tech" kórképek– Az öngyógyszerelés keretein belül ... 27

Gyógyszerészettörténet

Szmodits László: Anno… Neves magyar gyógyszerész-évfordulók 2022-ben 30

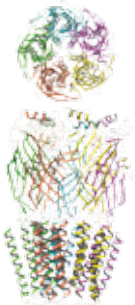
Aktuális oldalak

Rédei Dóra: Cickafark – az Év Gyógynövénye 2022-ben ... 38
OGYEI: Formulae Normales VIII. – Kérdések és válaszok I-II. ... 40

Hírek ... 45

Kaleidoszkóp ... 49

Tallózó ... 51



GABA A receptor: A gamma-aminovajsav (GABA) egy neurotranszmitter amely a központi idegrendszer GABAerg neuronjaiban termelődik és az itt található (pre- és posztszinaptikus an elhelyezkedő) transzmembrán receptorokhoz kötődik. Ezeknek három nagyobb csoportja ismert, az ábrán látható A típus ($GABA_A$) az úgynevezett „ligand-vezérelt ioncsatornák" csoportjába sorolható, ahol az öt fehérjelánc alegység sugárszimmetrikusan elrendeződve ioncsatornát alkot. Ez a GABA hatására nyílik meg, és rajta keresztül kloridionok tudnak a neuronba áramolni, ezáltal hiperpolarizálva azt. A GABA kötőhely mellett a receptor több allosztérikus kötőhellyel is rendelkezik és számos gyógyszerhatóanyag (többek között a benzodiazepinek és a barbiturátok) ezeken keresztül képesek befolyásolni a működését. A célpont szerkezetét röntgenkrisztallográfiás módszerrel elsőként *Miller* és *Aricescu* határozták meg 2014-ben (PDB ID 4COF), a címlapon látható ábra ezt az azonos (béta) alegységekből álló homopentamer szerkezetet mutatja be. Az emberi szervezetben a GABAA receptorok többsége azonban heteropentamer formában található meg, amely különböző (leggyakrabban egy alfa és két-két béta, valamint gamma) alegységből áll. **(Szöveg és borítókép:** *Balogh Balázs.* Források: P. S. Miller and A. R. Aricescu, Nature, 2014;512:270-5. – https://www.rcsb.org/structure/4COF)

Előfizetés, szerzői útmutató: www.mgyt.hu – **Előfizetési díj:** egész évre 28 800 Ft + 5% áfa.; egy példány ára: 2400 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

Tagsági információk

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság közel száz éve a gyógyszerészeket tömörítő és a gyógyszerésztudományok művelését, fejlesztését szolgáló társaság.

Nemrég egy széles körű felmérésben térképeztük fel, hogyan tudnánk még jobban szolgálni tagjainkat. Ennek eredményeit igyekszünk hasznosítani – remélhetőleg mindenki megelégedésére.

Az MGYT jelenleg is számos szolgáltatással segíti a kollégák tájékozódását, munkáját.

- **Honlapunkon és hírlevelünkön keresztül** a szakma és a Társaság számos **aktuális híréről adunk értesítést.**
- Több, **fiatal kollégáknak szóló rendezvényt szervezünk** és **pályázatokkal segítjük** az ő szakmai előrehaladásukat.
- Tagjaink **e-learning rendszerben** is részt vehetnek **továbbképzéseken**.
- Kiadjuk és gondozzuk a **Gyógyszerészet** és az **Acta Pharmaceutica Hungarica** című szaklapokat, amelyek a hazai tudományos gyógyszerészi továbbképző- és szaksajtó zászlóshajói.
- 2021-ben elindítottuk **nagy sikerű webinárium-sorozatunkat**, amely keretében a gyógyszerészek számára fontos, aktuális témákról hangzanak el interaktív előadások.
- Minden évben **számos szakmai-tudományos rendezvényt** (konferenciákat, farmakobotanikai kirándulást, továbbképzést) szervezünk, ezek **részvételi díja tagjaink számára kedvezményes**. A rendezvényeinken részt vevők számára bőven **megtérül az éves tagdíj**, amelynek **összege 2022-ben sem változik**.

Reméljük, hogy 2022-ben is tagjaink között üdvözölhetjük – az újonnan csatlakozókkal együtt!

Az új tagok a honlapunkon (www.mgyt.hu) tölthetik ki a belépési nyilatkozatot.

Az **MGYT tagdíját** az **OTP 11708001-20530530-00000000 számú bankszámlaszámra** történő átutalással **lehet rendezni 2022. március 31-ig**. Kérjük, 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.

A 2021. évi tagdíj összege aktív kollégák részére **6 000 Ft**, gyes-en lévő / nyugdíjas / ifjúsági / társult tagjainknak **1 800** Ft. Tiszteleti tagjaink és a szenátus tagjai tagdíjmentességet élveznek.

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

Bízunk abban, hogy tagjaink között tudhatjuk!

Üdvözlettel:

Prof. Szökő Éva elnök
Dr. Tábi Tamás főtitkár

Újévi köszöntő

Tisztelettel köszöntöm Társaságunk tagjait, a Gyógyszerészet olvasóit az új esztendő első napjaiban.

Az előző évi köszöntőben óvatos bizakodással tekintettem a járvány alakulására, mindannyian reméltük, hogy 2021-ben már nem lesz meghatározó, vezető hír, hogy mennyien kerülnek kórházba a SARS-CoV-2 vírus okozta fertőzés miatt. Sajnos újabb hullámokban támadtak a vírus variánsai, és jelenleg is aggodalommal tekintünk a legújabb, az omikron érkezésére. Mára már szinte mindenki vírusszakértővé vált, miközben azt látjuk, hogy csak fokozatosan bővülnek ismereteink a vírus viselkedéséről, akárcsak a vakcinák hatékonyságának időbeli és az újabb variánsokkal szembeni alakulásáról. Társaságunk COVID webináriumainak kiváló előadóitól folyamatosan tájékozódhattunk a legfrissebb eredményekről. Örömmel tapasztaltuk kollégáink érdeklődését, sokan hallgatták ezeket az előadásokat és kérdeztek a szakértőktől.

A járvány mindenki számára megterhelő, de leginkább az egészségügyi ellátásban dolgozókra, így a gyógyszerészekre rója a legnagyobb terheket. A szeptember 25-én ünnepelt Gyógyszerészek Világnapja alkalmából összegyűjtöttük kollégáink járvánnyal kapcsolatos tapasztalatait, rövid írásaikat honlapunkon és facebook oldalunkon olvashatták. Ezek alapján képet kaptunk a gyógyszerészek erőfeszítéseiről, szakmai és emberi helytállásáról a legnehezebb időszakokban. Előadóülésünk résztvevői: a kórházi és lakossági gyógyszerellátás, a gyógyszeripar, a nagykereskedők és az OGYÉI képviselői pedig azt emelték ki, hogy a járvány többek között az összefogás, a közös problémamegoldás szükségességére tanította meg a gyógyszerellátás felelős szereplőt. Kívánom, hogy kollégáink az eddigiekhez hasonlóan legjobb tudásuk szerint álljanak helyt a továbbiakban is betegeik magas szintű ellátásában és megfelelő tájékoztatásában!

A járvány miatt Társaságunk előző ciklusának lezárására, a tisztújítására késve, csak 2021. június végén kerülhetett sor. Sok kollégának, így a leköszönt elnökség tagjainak, szakosztályi és megyei vezetőknek szeretnék köszönetet mondani áldozatos munkájukért. Itt is szeretném megköszönni *Takácsné Novák Krisztina* professzor asszonynak több mint tizenhat éven át végzett nagyon sikeres, olykor sok erőfeszítéssel járó munkáját a *Gyógyszerészet* főszerkesztőjeként. Sajnálatunkra egyéb feladatai miatt búcsúzik a lap felelős szerkesztője, *Bozó Tamás* is, aki szűk kétéves munkája során is sokat tett a lap modernizálásáért, megújításáért, köszönet érte.

Az új elnökség megválasztása után valamennyi szakosztályunkban és szervezeteink túlnyomó többségében új vezetőség kezdte meg munkáját. Néhány megyei szervezetben azonban még elmaradt a vezetőség megújítása, többek között a személyes találkozások korlátozott lehetősége miatt. Ezt szeretnénk mielőbb pótolni. Ezzel együtt reméljük, hogy Társaságunk élete visszakerülhet a normális kerékvágásba, azaz visszatérhetünk hagyományos, személyes részvétellel megvalósuló rendezvényeinkhez; szakosztályaink konferenciáihoz, előadóüléseihez, megyei szervezeteink által szervezett továbbképzéseinkhez. Emellett természetesen látjuk az online rendezés előnyeit is; sok időt takaríthatunk meg azzal, hogy nem kell utazni egy-egy eseményre. A személyes találkozás és az online részvétel lehetőségének egészséges arányára törekszünk majd és erre biztatjuk szakosztályainkat és szervezeteinket is. A járvány alatti szinte bénult rövid időszak után újra kell indítanunk a társasági munkát. Ehhez minden tisztségviselőnk és tagjaink kreativitására, kitartására van szükség. Olyan programokat kell szerveznünk, ami nem csak elkötelezett, régi tagjaink, de a fiatalok számára is vonzóak. Minél több kollégát szeretnénk megnyerni Társaságunk szakmai közösségébe, tagjaink közé. Ennek érdekében alakítjuk, modernizáljuk kommunikációs csatornáinkat, új formákat keresünk, hogy minden tagunk bekapcsolódhasson a Társaság életébe, függetlenül attól, hogy a gyógyszerészet mely területén gyakorolják hivatásukat. Figyelmükbe ajánlom szakmai lapjainkat: a *Gyógyszerészetet* és az angol nyelvű, kutatási eredményeket közlő, online ingyenesen elérhető folyóiratunkat, az *Acta Pharmaceutica Hungarica*-t (www.aph-hsps.hu).

Fontosnak tartjuk az együttműködést a gyógyszerésztudományi karokkal, a Magyar Gyógyszerészi Kamarával, a szakmai társszervezetekkel, hogy a

gyógyszerészképzés és továbbképzés fejlesztésében egységes álláspontot képviselhessünk. Szándékunk, hogy erősítsük részvételünket a nemzetközi gyógyszerész szervezetek (FIP, EUFEPS stb.) munkájában, hogy tapasztalataikat, szakmai anyagaikat hasznosíthassuk hivatásunk fejlesztésében, kutatóinkat ösztönözzük nemzetközi kapcsolataik erősítésében. Ezen szervezetek tevékenységéről, rendezvényeikről rendszeresen hírt adunk honlapunkon (www.mgyt.hu). A BBBB konferenciasorozat (aminek Társaságunk is alapítója) következő állomása Szlovénia. 2022 szeptemberében Ljubljanában kerül megrendezésre a *9th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences – Pharma sciences of tomorrow.* Reméljük, hogy sok fiatal kutatónk, PhD-hallgatónk mutatja be eredményeit ezen a nemzetközi konferencián.

Várjuk tagjainkat szakosztályaink, szervezeteink rendezvényein, továbbképzéseinken. Örömmel vesszük észrevételeiket, ötleteiket, amivel még inkább szolgálhatjuk ismereteik bővítését és a gyógyszerész hivatás fejlődését. Kérem kövessék a Társaság híreit a *Gyógyszerészetben*, a honlapon és a közösségi médiában.

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság elnöksége és a magam nevében mindenekelőtt nagyon jó egészséget, magánéleti és szakmai sikereket kívánok valamennyi kollégánknak az új esztendőben!

Prof. Szökő Éva

A felelős szerkesztő búcsúja

A 2020. év februári lapszáma volt az első, amit – nagyobbrészt még az elődöm, *Hankó Zoltán* által rám hagyományozott anyagokból – összeállítottam, és a kedves olvasó az utolsó, általam szerkesztett *Gyógyszerészetet* tartja a kezében. Ez a két év egy rövid fejezet a 66. évfolyamát kezdő lap életében, és bízom abban, hogy két színes és emlékezetes évfolyamként őrzi majd az emlékezet.

Amellett, hogy a lap a 2020 óta beköszöntött bonyolult időkben is folyamatosan ellátta alapvető továbbképző és tájékoztató feladatait, örömmel töltenek el a közelmúlt formai és tartalmi fejlesztései. Megújult a *Gyógyszerészet* borítója és teljes tipográfiája. Elindult a külföldi híreket szemléző *Kalidoszkóp*, és az expediáló kollégák számára írt rövidközleményeket tartalmazó *Praxis* rovatunk. Több mint kéttucatnyi fiatal szerző debütált a lapban a BrAIN pályázat keretében. Rendszeressé váltak a tudósítások mind az öt magyar nyelvű gyógyszerészképző helyről. És – ragaszkodva a tudományosság és szakmaiság elveihez – beindult egy professzionális hirdetésszervezési rendszer, ami egyre inkább érezteti a gyümölcseit. Mindez az egész szerkesztőség, és valamennyi munkatársunk erőfeszítéseinek köszönhető.

Természetesen égető szükség van további fejlesztésekre, amelyek közül e helyütt csak az online/hibrid megjelenésre, tudatos tartalommarketing stratégiára, a kiadói-szerkesztőségi struktúra megújítására utalok, mint talán a legszükségesebbekre. Szerkesztési oldalról ehhez megnyugtató hátteret jelenthet a rendelkezésre álló, több hónapra elegendő kézirat-tartalék, és az, hogy előrehaladott állapotban van a szerkesztés minőségirányításának kidolgozása.

Szeretném megköszönni a lehetőséget, hogy e nagy múltú lap szerkesztője, majd felelős szerkesztője lehettem. Utóbbi feladat megfelelő ellátása teljes embert igényel, ezt 2021 januárjában jeleztem a Társaság elnöksége, februárban a lap szerkesztősége felé. Október első napjaiban döntöttem úgy, hogy a felelős szerkesztői munka többé nem egyeztethető össze a főállásommal és családi életemmel, így a jövőben nem kívánom vállalni azt.

Az évek során nagyszerű szerkesztőtársakkal dolgozhattam együtt, és a kéziratok szerzőivel, interjúalanyokkal, a lap közreműködőivel és a Társaság elnökségével kialakított munkakapcsolatokra is szeretettel és hálával emlékszem vissza. *Takácsné Novák Krisztina* főszerkesztő asszony felé a lap 2021. szeptemberi lapszámában már kifejeztem a köszönetemet és nagyrabecsülésemet. Az új főszerkesztővel, *Laszlovszky Istvánnal* is kezdettől szakmai együttértésben, jó kollegiális légkörben dolgoztunk együtt, és szeretném kiemelni *Oláh Csaba* technikai szerkesztőnk *Gyógyszerészetért* végzett, sokszor a kötelező rutint messze meghaladó, készséges és kreatív munkáját. Mindkettőjüknek köszönöm!

A *Gyógyszerészet* jövőbeli felelős szerkesztőjének és szerkesztőségének szívből kívánom, hogy sikerrel, a múlt hagyományi mellett a jövő kihívásait is szem előtt tartva vigyék tovább a lap ügyét!

Jó egészséget, szép sikereket, békességet kívánok az új esztendőre! Tisztelettel és szeretettel búcsúzom az olvasóktól,

Bozó Tamás

Szombathelyi Zsolt*, Somogyi György

A jövő most kezdődik

A klinikai vizsgálatok átalakulása a digitalizáció korában

A kontrollált körülmények között végrehajtott klinikai vizsgálatok a gyógyszerfejlesztés és -engedélyezés sarokkövét jelentik. Azonban a feltételek folyamatos szigorodása, a vizsgálatok komplexitásának növekedése egy ponton kontraproduktívvá válik, ami az önkéntesek csökkenő részvételi hajlandóságával, csúszással és a költségek masszív emelkedésével jár. Erre a problémára próbálnak választ adni az úgynevezett decentralizált vizsgálatok, ahol a vizsgálóhely-központúság helyébe egyre inkább a betegközpontúság lép, a kommunikáció és adatgyűjtés pedig mind inkább elektronikus eszközökkel történik. Az ilyen, valós élethelyzetben nyert adatok jobban tükrözik a beteg mindennapi életkörülményeit, ugyanakkor megbízhatóságukat még vita övezi. A klasszikus és új módszerek – hatóságok, betegek és szponzorok számára egyaránt elfogadható – egyensúlya az előttünk álló években alakul majd ki.

A KLINIKAI VIZSGÁLATOK SZEREPE A GYÓGYSZER K+F-BEN

A bizonyítékokon alapuló orvoslás alapkövetelménye, hogy igazoljuk a gyógyszerjelölt hatásosságát és relatív ártalmatlanságát a célpopulációban. Ehhez az alapvető gyógyszerbiztonsági kérdések tisztázása (preklinika és Fázis 1), majd a betegeken történő dózisválasztás (Fázis 2) után, körültekintően tervezett, szigorúan szabályozott, pontosan végrehajtott, randomizált, kontrollált Fázis 3 vizsgálatok (RCT-k) szükségesek. Sikeres program esetén ezeken a sorsdöntő (*pivotal*) RCT-ken nyugszik majd a gyógyszer törzskönyv és alkalmazási előirat.

Csakhogy, mennél szigorúbbak a szabályok, mennél rigorózusabban akarjuk meghatározni a vizsgálati protokollt, a bevonási vagy kizárási kritériumokat, a tesztmódszereket, és akarjuk egyre tökéletesebbé tenni a klinikai kipróbálást, a vizsgálatok annál nehézkesebbek, lassabbak és költségesebbek lesznek.

A KLASSZIKUS RCT-K NEHÉZSÉGEI

Betegbevonás *(Recruitment)*

Miközben a gyors betegbevonás mind szakmai, mind gazdasági szempontból kívánatos, a toborzás és a betegek vizsgálatban tartása, az RCT-k legkritikusabb kérdései közé tartoznak.

A szerződéses kutatási szervezetektől (CRO-któl) származó adatok szerint, a bevonható populáció legfeljebb 5%-át érjük el [1]. Ennek elsődleges oka, hogy a betegek alig értesülnek az induló vizsgálatokról. Ha a hirdetési kampányok, vagy más csatornák útján mégis tudomást szereznek róla, akkor az ismeretlentől való félelem, bizalmatlanság, szociális és kulturális problémák, a földrajzi távolság, a részvételhez szükséges idő hiánya, a nehezen érthető és követhető vizsgálati protokollok, a placebo karba kerülés lehetősége elriasztják a betegek többségét [2,3]. Mindezen okok miatt a vizsgálóhelyek kb. 2/3-a nem képes hozni a szerződött betegszámot, egy részük pedig betegek hiányában egyáltalán nem nyílik meg.

Szombathelyi Zsolt általános orvosként végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen 1981-ben. Azóta a Richter Gedeon gyógyszervállalat munkatársa. 1981-től kutató farmakológus, 1992–98 között a Társaság tokiói kereskedelmi irodájának vezetője, 1998-tól a Farmakológiai és Gyógyszerbiztonsági Kutatási Főosztály igazgatója, 2000–2014 között kutatási igazgató. Aktív részese volt a kariprazin (Vraylar, Reagila) gyógyszerhatóanyag kiválasztásának és kifejlesztésének. 2014-től a Társaság Egyesült Államokbeli irodájának tudományos igazgatója, 2018-tól a vezérigazgató tanácsadója. Elsődleges érdeklődési köre az innováció menedzsment, kutatási portfolió tervezés, pszichiátriai gyógyszerek kutatása. 2010 óta követi figyelemmel az egészségügy digitalizálódását és a gyógyszeripar digitális kihívásra adott válaszát.

Kiesés *(Drop out)*

Egy Parexel tanulmány szerint [4] menet közben az önkéntesek átlagosan 30%-a esik ki a vizsgálatból. Ez bekövetkezhet objektív okokból, pl. a vizsgálati készítmény mellékhatásai miatt, de a részvétel okozta kellemetlenségek miatt is. Ilyen az utazással járó időveszteség és költség, a munkaidő-kiesés, az idegen környezet riasztó hatása stb.

Csúszás, terminálás

A fenti okok oda vezetnek, hogy a vizsgálatok 80%-a időben elhúzódik, 20%-a pedig elégtelen bevonás miatt meg is szakad [4]. Mindezen problémák ellensúlyozására növelni kell a vizsgálóhelyek számát, amivel azonban óhatatlanul fokozódik a vizsgálók közötti heterogenitás – ez növeli a sikertelenség esélyét és megemeli a költségeket.

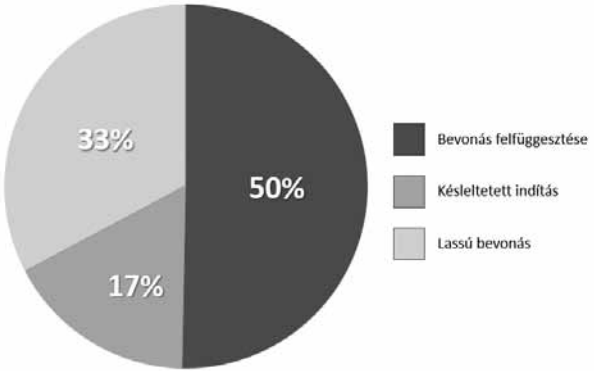
Diverzitás hiánya

Mivel az egyes alcsoportokban a hatás- és mellékhatásprofil eltérő lehet, a vizsgálati populációnak fel kellene vonultatnia mindazokat, akik a gyógyszert használni fogják. A gyakorlatban viszont a vizsgálatok többnyire nem reprezentálják megfelelően az egyes népességcsoportokat.

A nőket veszélyeztetettségük okán eleve kizárjuk a Fázis 1 vizsgálatok többségéből, és később is kisebbségben maradnak a férfiakhoz képest. Jól ismert probléma az egyes gazdasági, vagy korcsoportok (pl. szegények, vagy idősek) alulreprezentáltsága, az Egyesült Államokban pedig történelmi hagyományai vannak egyes kisebbségek, különösen az afro-amerikaiak népességi arányuknál kisebb bevonásának. Az okok között a múltban végzett emberkísérleteknek [5] és az ebből adódó bizalmi válságnak éppúgy szerepe van, mint a tudatosság hiányának, a gazdasági faktoroknak, vagy a kommunikációs nehézségeknek [6]. Rendszerszintű megoldás csak a gyerekekre van, a hatóságok előírják a pediátriai vizsgálatok kötelező elvégzését.

Magas költségek

A fenti faktorok együttesen magas, és egyre növekvő klinikai költségeket generálnak. A jelen munkánk szempontjából meghatározó RCT-k átlagos költsége 20 millió amerikai dollár, ami betegenként 41 ezer dollárt jelent [7]. Ennek a nagyságrendje akkor ítélhető meg igazán, ha tudjuk, hogy egyetlen indikáció törzskönyvezéséhez általában 2 db sikeres F3 vizsgálat szükséges, a gyógyszerjelöltek kiesési rátája F3 szakaszban 42%, a teljes klinikai fejlesztés során pedig 92% [8]. A növekvő költségek pedig ellentétben állnak az ipar versenyképességre, vagy a társadalom szintjén az alacsonyabb gyógyszerárakra irányuló igényekkel.



1. ábra A COVID járvány hatása a klinikai vizsgálatokra

A COVID-19 járvány, mint digitális katalizátor

2020. elején ezt, az évtizedek alatt felépült problémahalmazt tetőzte be a COVID járvány, amely egy csapásra lehetetlenné tette az addig kidolgozott, és ügygyel bajjal fenntartott vizsgálati módszerek alkalmazását. GlobalData adatai szerint a COVID-19 járvány során világszerte több mint 1200 klinikai vizsgálat akadt el [9], és közel 600 esetben felfüggesztették a betegek bevonását (**1. ábra**).

A sorozatosan megszakadó klinikai vizsgálatok láttán [10] ugrásszerűen megnőtt az igény az alternatív megoldásokra, így a betegek távoli elérésére és virtuális, vagy centrumon kívül, a beteg otthonában végzett tesztekre. A helyzetre reagáltak a hatóságok is, mindenekelőtt természetesen a betegbiztonság szempontjából. Az FDA egy 2020 márciusban kiadott ajánlásában a következőt írja: *„Mivel a vizsgálati alanyok, számára lehetetlenné válhat a protokollban előírt vizitek teljesítése, a szponzorok vizsgálják meg, vajon lehetséges-e a biztonságosság meghatározására szolgáló alternatív módszerek alkalmazása (pl. telefonos kapcsolat, virtuális látogatás, alternatív vizsgálati helyszín kijelölése – beleértve a helyi labortóriumok, vagy képalkotó központok bevonását is.)”* [11]

Bár a pandémia váratlanul bukkant elő, szerencsénkre az elmúlt évek technológiai, informatikai,

2. ábra A decentralizált vizsgálatok előnyei

vagy telekommunikációs forradalma már létrehozta azokat a digitális eszközöket, amiktől eddig idegenkedtünk, most azonban rákényszerültünk a használatukra. A gyorsan reagáló hatósági környezet, és a társadalomban lezajló digitális kultúra ugrás pedig lehetővé is tette alkalmazásukat.

BETEGCENTRIKUSSÁG

Miközben a gyógyszerfejlesztés az egyre szabályozottabb vizsgálóhelyeket és a szabvány műveleti előíratok (SZME-k, avagy SOP-k) mind rigorózusabb betartását igényli, észre kell vennünk, hogy a szigorítást a vizsgálati alanyok egyre nehezebben viselik. Márpedig az önként jelentkező és a vizsgálatban magát komfortosan érző betegek nélkül nincs klinikai vizsgálat, és nincs megbízható vizsgálati eredmény sem. Egyre több adat világít rá, hogy a standardizált klinikai körülmények között végzett mérések is hamis eredményt mutathatnak pl. az önkéntes szorongása, „teljesítménykényszere", vagy más ok miatt. A vizsgálóhely-központúságot tehát mindinkább felváltja a betegközpontúság. Egyre másra születnek azok a megoldások, amik a betegek számára könnyen érthetőek és kezelhetők, illeszkednek mindennapi életükbe. Ezek a módszerek jelentős részben a digitalizáció előretörésével alakultak ki. Jó példa erre a krónikus köhögés vizsgálatára 2001-ben kifejlesztett Leicester kérdőív (LCQ) átalakulása. Az LCQ 19 kérdést tartalmaz, és minden egyes kérdés az elmúlt 2 hétre vonatkozik [12]. Nem nehéz belátni, hogy nem csupán a hosszadalmas kérdéssor teszi kétségessé a megbízható adatgyűjtést, hanem az is, hogy az önkéntes egyáltalán képes-e visszaemlékezni az elmúlt 2 hét eseményeire. Napjainkban a kérdőívet egy telefonos applikáció helyettesíti, amely a háttérből folyamatosan, valós időben, akár alvás közben is figyeli a légzéshangokat, automatikusan kiszűri a külső zajokat, mesterséges intelligencia segítségével osztályozza, csoportosítja a köhögést, és az adatokat a feldolgozó centrum felé továbbítja [13].

DECENTRALIZÁLT RCT VIZSGÁLATOK (HA A HEGY NEM MEGY MOHAMEDHEZ …)

A klasszikus klinikai vizsgálatok nehézségei, a betegcentrikusság igénye és mindezek tetejében a pandémia szükségessé tették az RCT-k végrehajtásának újragondolását. Az új modell a „decentralizált vizsgálat". A beteget nem kötelezzük többé a centrumba történő bejárásra, hanem valós, vagy virtuális módon inkább a személyes környezetében, az otthonában keressük fel. A jelek szerint a betegek szívesen fogadják az ilyen megoldásokat, a COVID járvány idején pedig ugrásszerűen nőtt a digitális egészségügyi eszközök, vagy a távoli elérés használatában szerzett gyakorlatuk is. Az IDC 1515 amerikai betegen végzett vizsgálata szerint [14] a 18–24 év közöttiek 27%-a már letöltött va-

lamilyen egészségszolgáltatási applikációt és egyeztetett időpontot telemedicina szolgáltatáshoz. 13,5%-uk vett már részt virtuális viziten, és a válaszadók 80%-a elégedett volt a tapasztaltakkal.

A decentralizált vizsgálat egyik legfontosabb előnye, hogy elmarad az utazással járó időkiesés. Egy amerikai felmérés szerint a betegek 80%-a akkor venne részt klinikai vizsgálatokban, ha az utazás legfeljebb 30 percig tart. Ezzel szemben 70%-uk több mint 2 órányira lakik a centrumtól [15]. Ha pedig a betegek még nagyobb köréből szeretnénk válogatni, akkor a távolság még tovább nő, (vagy újabb centrumokat kell létrehoznunk). Egy csapásra kezeli a problémát, ha megszüntetjük a viziteket, és a vizsgálatokra a beteg otthonában kerül sor. Minden jel arra mutat, hogy ez a megoldás még akkor is jelentősen növeli a részvételi hajlandóságot, ha egyes aggodalmak (pl. placebo karba kerülés) nem nyer megoldást. A decentralizált vizsgálatok előnyeit a **2. ábra** részletezi.

A decentralizált vizsgálatokból (a betegek és szponzorok mellett) a hatóságok és biztosítók is profitálnak, mert a nagyobb földrajzi és etnikai diverzitás, valamint valós élethelyzetek miatt megbízhatóbb hatékonysági és biztonsági adatokhoz jutnak, illetve adatokkal alátámasztva látják az életminőség javulását és a marketing igénypontokat. Az előnyöknek természetesen ára van, mindenekelőtt a vizsgálati személyzetnek és a szponzoroknak keletkeznek plusz feladatai.

A DECENTRALIZÁLT VIZSGÁLATOK FAJTÁI

Technikai részletnek látszik, valójában kritikus kérdés, hogy a „decentralizálás" mi mindenre terjedjen ki. Ebből a szempontból teljesen virtuális, és hibrid vizsgálatokat különböztetünk meg.

A teljesen virtuális vizsgálatban (*Fully virtual or siteless study*) egyáltalán nincsenek centrumok, az önkéntesnek soha nem kell vizitre járnia, egészségügyi személyzettel nem találkozik. A betegtoborzás a digitális térben (pl. szociális média felületeken, vagy egészségügyi adatbázisokban) végzett szűréssel történik, ezt követően minden kapcsolattartás, a beleegyező nyilatkozat elfogadása, kérdések és válaszok küldése kizárólag okostelefon közvetítésével zajlik. Feldolgozásra kerülhetnek a telefon, vagy viselhető eszközök szenzor adatai is, utóbbiakat postán küldik ki a résztvevőknek.

Világszerte egyre több ilyen program zajlik. Egyszerűségük révén a beavatkozással nem járó (*non-interventional*) vizsgálatok óriási, akár több tízezres önkéntes tömeget tudnak felvonultatni. Példa erre az mPower parkinson vizsgálat [16,17], amely a beteg által hordott iPhone szenzorai segítségével elemezte a kézremegést, a járás, fordulás biztonságát, a test állóhelyzeti imbolygását. A hosszútávú vizsgálat kiterjedt a tünetek súlyosságára, és gyógyszer hatására bekövetkező változására is. Hasonló az Apple cég által szponzorált Women's Health Study [18, 19], ami egy beavatkozással nem járó, hosszútávú (10 év), 500 000 nő bevonását célzó prospektív orvostudományi vizsgálat. Elsődleges célja a menstruációs mintázat és egyes női betegségek kapcsolatának feltárása. Ugyancsak teljesen virtuális a Johnson & Johnson vállalat Heartline™ vizsgálata [20, 21] annak tisztázására, vajon egy telefonos applikáció és Apple karóra időben felismerhetővé teszi a pitvarfibrillációt és ezáltal csökkenthető-e a stroke kockázata. Teljesen virtuális vizsgálatokat végeznek egyes orvosi eszközök, vagy digitális terápiák bevizsgálására (pl. Pear Therapeutics, Somrist, 9 hetes, receptköteles digitális terméke krónikus alvászavar indikációban) [22].

Azonban a gyógyszerfejlesztés gyakorlatában inkább a hibrid vizsgálatok vannak elterjedőben.

A **hibrid vizsgálatok** a klasszikus klinikai vizsgálatok gyakorlatára épülnek, megtalálhatók bennük a hagyományos vizsgálóhelyek, azonban a betegek számára a lehető legnagyobb rugalmasságot igyekeznek biztosítani. Meghatározott keretek között a beteg maga dönthet a vizitek telemedicina eszközökkel történő kiváltásáról, lehetőség van a kérdőívek telefonos kitöltésére, vagy kérhet otthoni látogatást, amikor egészségügyi szakszemélyzet keresi fel, mintavétel, gyógyszerbeadás, vagy diagnosztikus vizsgálat céljából.

A DECENTRALIZÁLT VIZSGÁLAT „KELLÉKEI"

Digitális beleegyező nyilatkozat *(eConsent)*

A klinikai vizsgálatokban alapkövetelmény a vizsgálati alany tájékoztatása, és önkéntes beleegyező nyilatkozata [23]. Klasszikusan ez egy dokumentum megismertetésével és aláírásával jár, a vizsgáló orvos jelenlétében [24]. Ellehetetlenítené a virtuális vizsgálatokat, ha a résztvevőknek meg kellene jelenni a centrumban ezért az FDA évekkel ezelőtt jóváhagyta az elektronikus beleegyező nyilatkozat használatát. Ez a megoldás hiteles elektronikus aláírás hiányában Európában még csak az Egyesült Királyságban és Belgiumban valósult

I. táblázat Okostelefon szenzorok az egészség monitorozására

Monitorozott egészség paraméter	Szokásosan alkalmazott érzékelő
Szívműködés, pl. szívfrekvencia (HR) és szívfrekvencia variabilitás	Kamera, mikrofon
Látás	Kamera
Légzés és tüdő funkció	Kamera, mikrofon
Bőr állapota	Kamera
Napi aktivitás és esés	Mozgásérzékelő (akcelerométer, giroszkóp, közelség érzékelő), *Global positioning system* (GPS)
Alvás	Mozgásérzékelő (akcelerométer, giroszkóp)
Hallás	Mikrofon
Kognitív funkciók, mentális egészség	Mozgásérzékelő (akcelerométer, giroszkóp), kamera, fényérzékelő, GPS

meg [25], azonban egyes CRO-k szolgáltatnak olyan webes felületeket, ahol az *eConsent*, valamint más, a decentralizált vizsgálathoz szükséges alkalmazások elérhetők, a virtuális vizitek, és digitális kérdőívek is kezelhetők [26]. Ha a beteg digitális eszközön olvassa végig a betegtájékoztatót, akkor rajzos, animációs magyarázatokra is lehetőség van, ami különösen hasznos a gyermekeken végzett vizsgálatokban.

Digitális kérdőívek *(Electronic patient reported outcome,* ePRO*)*

Számos állapotvizsgáló kérdőív megválaszolható az orvos jelenléte, segítsége nélkül is, akár elektronikus formában a beteg okostelefonján. Ez a megoldás (ePRO) rohamosan terjed annak ellenére, hogy a szponzorok részéről extra ráfordítást igényel. Könnyen belátható, hogy az egyszerű, régóta létező, papír alapú kérdőív kiváltása digitális formával mekkora feladatot jelent. A változástól függően egy kérdőív elektronikus eszközön történő validálása akár egy újabb klinikai vizsgálatot is igényelhet.

Szenzorok, folyamatos mérés, valós idejű riportálás

A vizsgálatok során végzendő mérések legegyszerűbben az okostelefonba épített szenzorok révén valósíthatók meg. Egy ma használatos tipikus telefonban akár 13 különféle érzékelő is lehet, ezek egy része jól használható az egészség monitorozására (**I. táblázat)** [27]. Azonban a telefon nincs mindig kéznél és/vagy a beépített szenzorok sem képesek minden mérést kezelni. Ilyenkor orvosi minőségű célszenzorok alkalmazása szükséges [28], amelyek a beteg kényelme érdekében akár a viselt ruhadarabokra rögzíthetők.

A mozgásszervi betegségek adatalapú vizsgálata és a testmozgás nagyfelbontású, validált mérése korábban csak laboratóriumi körülmények között volt elvégezhető. Ma azonban számos orvosi minőségű viselhető eszköz áll rendelkezésre. A GaitUp 3D [29], vagy a cipőtalpba épített FeetMe szenzor [30] lehetővé teszi az egyedi járásmintázat meghatározását, folyamatos követését, valamint mozgásrehabilitációt bárhol és bármikor, a való világ körülményei között, így a beteg otthonában is. Ráadásul ezek az eszközök többet is elárulnak, mert az idős, krónikus betegekben a járáskép és sebesség korrelációt mutat a túléléssel, előre jelezheti az állapot romlást, vagy a várható elesést is. Sztrókos betegekben pedig a mozgás a felépülés trendjére utal.

A kommunikáció és együttműködés *(Compliance)* erősítése

Ha a beteg nincs rendszeres, személyes kapcsolatban a vizsgálóval, akkor a lehető legbiztonságosabb kommunikációs csatornákat kell kiépíteni, felhasználva az összes kézenfekvő lehetőségeket, mint például SMS, e-mail, chatbot típusú megoldások, vagy az Amerikában létező Amazon Echo rendszer [31]. A digitális eszközökkel automatikus emlékeztetők küldhetők, adhatunk pozitív visszacsatolást, közölhetünk a beteg számára hasznos információkat, de létrehozhatunk támogató közösségeket is. Mindez erősíti a beteg motivációját, vizsgálati fegyelemét, és végső soron hozzájárul a kiesés csökkenéséhez.

Gyógyszerek és ezközök közvetlen szállítása a beteghez

Ha a beteg nem jár vizitekre, akkor a vizsgálati készítményt, eszközöket kell eljuttatni hozzá, a szállítás alatt is biztosítva a megfelelő kontrollt (pl. hőmérséklet). A dolognak visszafelé is működnie kell, a fel

nem használt gyógyszernek, vagy akár elromlott eszköznek is vissza kell érkeznie. Erre a feladatra szakosodott szállítmányozó cégeket állnak rendelkezésre, amelyek garantálják az előírt szállítási feltételeket.

A VALÓS ÉLETHELYZETBEN NYERT ADATOK *(REAL WORLD DATA*, RWD)

A klasszikus klinikai vizsgálatokkal szemben megfogalmazott egyik kritika, hogy a steril körülmények között kapott adatok nem tükrözik megfelelően a beteg valós élethelyzetben mutatott állapotát. A 6 perces járástávolság rigorózus mérése sem mond semmit arról, vajon a beteg fel tud-e menni az otthonában levő lépcsőn. Ahogy egyre fontosabbá válik a terápiás beavatkozás életminőségre gyakorolt hatása, úgy nő a valós élethelyzetben nyert adatok szerepe, amelyek mindenekelőtt a decentralizált vizsgálatokból és a centrumon kívüli mérésekből származnak. Hitelességükkel kapcsolatban természetesen számos kérdés vethető fel, ezért ezek az adatok csak fokozatosan nyernek létjogosultságot a hatósági döntésekben. A Medical Device Innovation Consortium 2021 június eleji éves fórumán *Janet Woodcock*, az FDA megbízott ügyvivője úgy fogalmazott, hogy a valós élethelyzetekből származó adatok és bizonyítékok előtt hatalmas jövő áll, azonban inkább evolúciós, mint forradalmi változásra kell számítani.

ZÁRSZÓ

Bár a kontrolált körülmények között végzett klinikai vizsgálatok továbbra is meghatározó fontosságúak a gyógyszerfejlesztésben, decentralizált, változataik feltartóztathatatlanul terjednek. Előnyeik, így a betegközpontúság, olcsóság, és a való világ adatainak megjelenítése a klinikai eredményekben bizonyossá teszik, hogy rövidesen közkedvelt megoldássá válnak a hatóságok, betegek és szponzorok körében egyaránt.

Irodalom

1. Kadam RA, Borde SU, et al. Challenges in recruitment and retention of clinical trial subjects. Perspect Clin Res. 2016;7:137-43. – **2.** What are the biggest barriers in patient recruitment? (2020.09.17.) https://www.couchhealth.co/post/what-are-the-biggest-barriers-in-patient-recruitment – **3.** Genevieve, F. Current challenges in clinical trial patient recruitment and enrollment. SoCRA SOURCE. 2004. feb:30-8. – **4.** Clinical Leader. Considerations for improving patient recruitment into clinical trials. https://www.clinicalleader.com/doc/considerations-for-improving-patient-0001 (2021.07.01.) – **5.** Tuskegee Syphilis Study. https://en.wikipedia.org/wiki/Tuskegee_Syphilis_Study (2021.07.01.) – **6.** Bacil ED, Mazzardo et al. Physical activity and biological maturation: a systematic review. Rev Paul Pediatr. 2015;33:114-21. – **7.** Ledesma P. How much does a clinical trial cost? (2020.01.02.) https://www.sofpromed.com/how-much-does-a-clinical-trial-cost/ – **8.** Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020. https://www.bio.org/clinical-development-success-rates-and-contributing-factors-2011-2020 – **9.** Covid-19 pandemic disrupted more than 1,200 clinical trials: GlobalData. (2021.03.02.) https://www.pharmaceutical-technology.com/surveys/covid-19-pandemic-disrupted-more-than-1200-clinical-trials-data/ – **10.** GlobalData healthcare. Overall clinical trial disruption due to Covid-19 declines, but the number of trials with slow recruitment continues to grow. (2020.09.03.) https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/disrupted-clinical-trials-covid-19-3/ – **11.** Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. (2020.03. – frissítve: 20201.01.27.) https://www.fda.gov/media/136238/download – **12.** Lichester Cough Questionarre. https://hgs.uhb.nhs.uk/wp-content/uploads/cough_questionnaire.pdf – **13.** Kvapilova L, Boza V, et al. Continuous sound collection using smartphones and machine learning to measure cough. Bigit Biomark. 2019;3:166-75. – **14.** Patients are ready to embrace decentralised clinical trials, are you? (2020.07.04.) https://www.couchhealth.co/post/patients-are-ready-to-embrace-decentralised-clinical-trials-are-you – **15.** Pfizer konferencia közlés – **16.** Bot BM, Suver C, et al. The mPower study, Parkinson disease mobile data collected using ResearchKit. Sci Data. 2016;3:160011. – **17.** Mobile Parkinson Observatory for Worldwide, Evidence-based Research (mPower) (mPower). [klinikai vizsgálat] ClinicalTrials.gov azonosító: NCT02696603. – **18.** Lovett L. Apple Women's Health Study finds period symptoms similar across demographics. (2021.03.09.) https://www.mobihealthnews.com/news/apple-womens-health-study-finds-period-symptoms-similar-across-demographics – **19.** Apple Women's Health Study. [klinikai vizsgálat] ClinicalTrials.gov azonosító: NCT04196595. – **20.** Johnson & Johnson launches Heartline™, the first-of-its-kind, virtual study designed to explore if a new iPhone app and apple watch can help reduce the risk of stroke. (2002.02.25.) https://www.jnj.com/johnson-johnson-launches-heartline-the-first-of-its-kind-virtual-study-designed-to-explore-if-a-new-iphone-app-and-apple-watch-can-help-reduce-the-risk-of-stroke – **21.** A study to investigate if early atrial fibrillation (AF) diagnosis reduces risk of events like stroke

in the real-world. [klinikai vizsgálat] ClinicalTrials.gov azonosító: NCT04276441. – **22.** Thorndike FP, Berry RB, et al. Protocol for Digital Real-world Evidence trial for Adults with insomnia treated via Mobile (DREAM): an open-label trial of a prescription digital therapeutic for treating patients with chronic insomnia. J Comp Eff Res. 2021;10:569-81. – **23.** A vizsgálati alany tájékoztatása, beleegyezés a klinikai vizsgálatba. https://www.enkk.hu/documents/letoltesek/paciens_nyilatkozat.pdf (2021.07.01.) – **24.** EUCROF. Electronic Informed Consent Implementation Guide – Practical Considerations. https://www.eucrof.eu/images/eConsent_Implementation_Guide_.pdf – (2021.07.01.) **25.** Maini F. Increasing the use of eConsent across Europe: the challenges and benefits. (2021.04.19.) https://www.medidata.com/en/life-science-resources/medidata-blog/increasing-the-use-of-econsent-across-europe-the-challenges-and-benefits – **26.** Veeva. Enable patient-centric, paperless clinical trials. https://sites.veeva.com/products/myveeva/ (2021.07.01.) – **27.** Majumder S, Deen MJ. Smartphone sensors for health monitoring and diagnosis. Sensors (Basel). 2019;19:2164. – **28.** Empatica. https://www.empatica.com/ (2021.07.01.) – **29.** Gaitup. https://gaitup.com/ (2021.07.01.) – **30.** feetme. https://feetmehealth.com/ (2021.07.01.) – **31.** Gray D. Amazon Echo to be used in medical device clinical trials. (2017.07.06.) https://www.med-technews.com/news/amazon-echo-to-be-used-in-medical-device-clinical-trials/

Szombathelyi Zs, Somogyi Gy: ***The future starts now: transformation of clinical studies in the age of digitalization***

The controlled clinical studies are the fundamental basis of the drug development and approval. But the continuous tightening of the conditions and increase of the study complexity lead to contradiction at a certain time point. It entails decrease willingness, delay, massive rise of the cost. Decentralized clinical studies try to give solution to this problem. In these studies, instead of site-centric approach patient-centric approach steps in. Communication and data collection occur mainly in electronic devices. These data collected during real life situation better reflect the patient's daily circumstances, but debate about reliability is going on. Both classic and new methods are acceptable for regulatory agencies, patients and sponsors, but balance between the methods is forming during the next few years.

Richter Gedeon Nyrt., 1475 Budapest Gyömrői út 19-21

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

Konkoly Krisztián*, Herczeg Diána Ildikó

Ki mit figyel?

Mellékhatás-figyelés a gyógyszer forgalomba hozatalát követően – II. rész

A gyógyszerek biztonságos alkalmazásának meghatározó eleme a forgalomba hozatalt követő mellékhatások gyűjtése, értékelése és jelentése. Ebben a közleményben áttekintést szeretnénk nyújtani a farmakovigilancia rendszerek működésén keresztül az európai mellékhatás adatbázisba (EudraVigilance) kerülő mellékhatásokra vonatkozó információk forrásairól. Továbbá, rávilágítunk a szakirodalomban publikált mellékhatás adatok sajátosságaira. Ezután bemutatjuk, miként változhat meg a gyógyszerek alkalmazási előírása/betegtájékoztatója a mellékhatásokra vonatkozó információk gyűjtésének eredményeként. Végezetül egy gyakorlati példán keresztül bemutatjuk, mire használható, illetve milyen korlátai vannak a nyilvánosság számára is elérhető uniós mellékhatás adatbázisnak.

Közleményünk első része[1] áttekintést nyújtott az európai farmakovigilancia rendszerének működéséről: a mellékhatás-bejelentések útjairól, illetve az ezzel kapcsolatos kötelezettségekről és elérési lehetőségekről. Jelen közleményben folytatjuk annak tárgyalását, hogy a gyógyszer forgalomba hozatalát követően hogyan értékelhetjük annak biztonsági profilját.

A SZAKIRODALOMBAN FELLELHETŐ MELLÉKHATÁS ADATOK ÉRTELMEZÉSE

Ahogyan arról már az I. részben is szó volt, a feltételezett mellékhatások nem csak betegek és egészségügyi szakemberek bejelentéseiből származhatnak, forrás lehet a releváns szakirodalom is, amit a forgalomba hozatali engedély jogosultjának is szükséges monitoroznia. A publikált esetleírások (*case report*) minden esetben kitérnek a beteg gyógyszeres kezelésére is, az alkalmazott gyógyszer kereskedelmi nevének, vagy a hatóanyag megnevezésének megadásával. Ha az esetleírás tárgya egy lehetséges mellékhatás vagy interakció, melyet a beteg által szedett gyógyszerek válthattak ki, akkor gyakorlatilag egy „nyers" mellékhatás-bejelentésről beszélünk, amit magunknak kell feldolgoznunk.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja megfigyeléses tanulmányokban (*observational study*), például kohorszvizsgálatokban (*cohort study*) vagy esettanulmányokban (*case study*) is rábukkanhat egy releváns hatóanyagra és az ahhoz köthető új nemkívánatos hatásra, de ezekből a tanulmányokból általában nem lehet messzemenő következtetéseket levonni, mert az ezekben összegyűjtött információkat meglehetősen erősen befolyásolják a hétköznapi felhasználás során fellépő komplex tényezők, mint a polifarmácia, komorbiditások, vagy változékony adherencia. Komoly információval a klinikai vizsgálatok (*clinical trial*), főként a randomizált, kontrollált, kettős vagy hármas vak elrendezésűek, illetve az ugyanazon kérdésre (pl. készítmény hatásossága vagy biztonságossága) választ kereső klinikai vizsgálatok eredményeit összegző metaanalízisek és szisztematikus irodalmi áttekintések szolgálhatnak, mivel ezeket az előbb említett tényezők kevésbé befolyásolják.

A jogszabályi előírásokon túlmutat, de a mellékhatás adatok tudományos szintű értelmezéséhez nagyban hozzájárul a randomizált kontrollált vizsgálatok felkutatása. Ehhez szükséges, hogy el tudjunk igazodni az egészségtudományi szakirodalmi adatbázisok és keresőmotorok között.

Konkoly Krisztián 2018-ban szerzett gyógyszerész diplomát a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán. A diploma megszerzése után a Béres Gyógyszergyár Zrt. Gyógyszerengedélyezési, Gyógyszerbiztonsági és Termékinformációs Osztályán helyezkedett el gyógyszertörzskönyvezőként, ahol vény nélkül kapható gyógyszerkészítmények szakirodalmon alapuló klinikai és nem-klinikai dokumentációjának összeállításával foglalkozik. 2019 ősze óta a Termékinformációs Csoport munkatársaként szakmai ismertető anyagok értékelését is végzi. 2020 szeptembere óta a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karának posztgraduális képzésén gyógyszerengedélyezési szakgyógyszerész tanulmányokat folytat. 2021. júliusa óta a Béres Gyógyszergyár Zrt. tudományos szakértőjeként tevékenykedik.

[1] Gyógyszerészet 2021;65(12):707-712.

Az egyik legnagyobb bibliográfiai adatbázis az amerikai *National Library of Medicine* által fenntartott Medline, melyben több, mint 5200 folyóirat 26 millió hivatkozása található meg. A széles körben ismert PubMed keresőmotorjával ingyenesen és egyszerűen kereshetők a Medline adatbázisban szemlézett tudományos publikációk adatai, továbbá a PubMed Central (PMC) ingyenesen elérhető teljes cikk adatbázisában, és a *National Center for Biotechnology Information* által kezelt könyvekben is kereshetünk vele.

A teljes Medline adatbázist több ezer további folyóirat hivatkozásaival kiegészítve tartalmazza az Elsevier által készített Embase adatbázis, melynek az ad kiemelt jelentőséget, hogy ezt használja az Európai Gyógyszerügynökség is az irodalomfigyelésre (lásd I. rész). Az Európai Gyógyszerügynökség által is használt másik adatbázis, az Ebsco, valójában egy kiterjedt adatbázisgyűjtemény, amely lehetővé teszi a keresést több adatbázisban egy közös felületről. Mindkét adatbázis előfizetéses rendszerű, ezért elsősorban a tudományos kutatással foglakozók használják ezeket.

A mindennapi szakmai kíváncsiságunk kielégítését szolgálja a Google Scholar is, mely mára a legnagyobb tudományos (nem csak egészségtudományi) adatbázis és ingyenesen használható keresőmotor. Egyik előnye, hogy nem csak a cikkek metaadataiban (pl. írók, cikk típusa, megjelenés helye), hanem az indexált teljes cikkek szövegében is képes keresni, és – a PubMed-hez hasonlóan – az ingyenesen elérhető teljes cikkekre is tartalmaz hivatkozásokat.

Bármennyire is pontos mellékhatásra vonatkozó adatokat vagyunk képesek kinyerni a randomizált kontrollált vizsgálatokból, ezeknek is megvannak a maguk korlátai. Például ezen vizsgálatok egyik előnye, hogy a mindennapi felhasználás során fellépő, az eredmények értelmezést nehezítő komplex tényezőket (pl. interakciók, több betegség együttes hatásai, rendszertelenül végzett terápia) kizárja. Ez egyben egy hiányosság is, hiszen a farmakovigilancia célja a betegek gyógyszerelésének biztonságosabbá tétele, akik pedig ritkán élnek kontrollált, klinikai körülmények között. Egy másik limitáció, hogy ezen vizsgálatok leggyakrabban hatásosságfókusszal készülnek, ezért a vizsgált időszakban felmerült nemkívánatos hatások dokumentálása nem mindig kielégítő, gyakran elnagyolt vagy hiányos. Azon tanulmányokban, ahol pontosan vezetik a nemkívánatos hatásokat, ott gyakran a közös terminológia hiánya a probléma.

A közös nevezéktan a mellékhatások azonosítása szempontjából kulcskérdés, ezért a bejelentések során a *Szabályozó Tevékenységek Orvosi Szótára* (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) kódolást kell alkalmazni. Ez egy folyamatosan frissített, strukturált, szinonimákat is magában foglaló orvosi terminológia gyűjtemény. Huszonhét *„rendszer szerv osztály”* (SOC) az alapja, melyek *„magas szintű csoport kifejezéseket”* (HLGT) tartalmaznak, amelyek *„magas szintű kifejezésekre”* (HLT) bomlanak. Ezek tartalmazzák a *„preferált kifejezéseket”* (PT), amelyek pontos leírói egy-egy tünetnek, jelnek, betegségnek, diagnózisnak, terápiás javallatnak, vizsgálatnak, sebészeti vagy orvosi beavatkozásnak. A preferált kifejezések még tovább finomíthatók az ehhez kapcsolódó *„legalacsonyabb szintű kifejezések”* (LLT) segítségével, amelyek további szinonimákkal, változatokkal, esetleg részletesebb információval rendelkező alárendelt fogalmakkal pontosítják a nemkívánatos hatások leírását.

Ezen a hierarchián kívül léteznek még úgynevezett Szabványosított MedDRA Lekérdezések, melyek olyan preferált kifejezéseket gyűjtenek össze, melyek több különböző rendszer szerv osztályban találhatóak meg, mégis közösen tartoznak egy-egy fontos orvosi területhez.

A MedDRA – bár első ránézésre meglehetősen bonyolultnak tűnhet – valójában egy évtizedes tapasztalatokon alapuló, állandóan fejlődő, általános elfogadottságnak örvendő nevezéktan struktúra, melynek leegyszerűsítésére adatvesztés nélkül aligha lenne lehetőség.

Ezt a harmonizált (ICH harmonizáció) nemzetközi kódolási rendszert azért hozták létre, hogy a különböző országok és szakterületek (egészségügyi szervezetek, gyógyszeripari vállalatok, szabályzó hatóságok) közötti kommunikáció, a nemkívánatos események tekintetében, gyors és zökkenőmentes lehessen, azaz, hogy a különböző szereplők ugyanazt a biológiai jelenséget értsék a leírtak alatt [9]. A tudományos munkában nagy segítséget jelentene, ha a mellékhatásokat a klinikai vizsgálatok során is MedDRA kódolással látnák el, és ennek megfelelően publikálnák a szakirodalmi cikkekben őket, de ez a gyakorlatban jelenleg sajnos még ritkán történik meg.

További nehézséget jelent, hogy a szakirodalomban fellelt klinikai vizsgálatokban részt vevő, dokumentált mellékhatást tapasztalt páciens utánkövetése szinte lehetetlen, hiszen ezekben a tanulmányokban (amúgy helyesen) nem adnak meg személyes adatokat, illetve a publikálás hosszú folyamata miatt az eset megismerhetősége és megtörténte között igen hosszú idő telhet el.

A KÍSÉRŐIRATOK VÁLTOZÁSA A MELLÉKHATÁS-BEJELENTÉSEK KÖVETKEZTÉBEN

Az egészségügyi szakemberek számára az alkalmazási előírás az elsődleges információforrás és referenciadokumentum a gyógyszerek helyes alkalmazásáról és biztonságosságáról. Arról azonban már ritkábban esik szó, hogy az alkalmazási előírásban rögzített gyógyszerbiztonságossági információk hogyan változhatnak az EudraVigilance adatbázisban összegyűjtött adatok értékelésének hatásra. A mellékhatás adatok értékelésének legfőbb célja az új vagy megváltozott kockázatokra utaló jelzések (úgynevezett új szignálok) megtalálása, amely mind a forgalomba hozatali engedély jogosultak, mind a nemzeti és uniós gyógyszerhatóságok feladatai között kiemelt helyet foglal el. Ebben a tevékenységben központi szerepet játszik az Európai Gyógyszerügynökség Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottsága (PRAC), amely részt vesz az új szignálok értékelésében és megerősítésében. Ez a bizottság rendszeres időközönként közzéteszi az Európai Gyógyszerügynökség honlapján az értékelt szignálokat, továbbá azt, hogy az alkalmazási előírást szükséges-e módosítani és ha igen, milyen szöveget kell abba beletenni az új/megváltozott gyógyszerbiztonsági információk miatt [10].

Aktuális példaként említhetjük a COVID-19 vakcinák esetét. Ismeretes, hogy a COVID-19 pandémia miatt egymáshoz nagyon közeli időpontokban (2020. december – 2021. január) az Európai Unióban 3 vakcina kapott feltételes forgalomba hozatali engedélyt. E vakcinák – más gyógyszerekhez képest – viszonylag gyors értékelés (*rolling review*) után kerültek forgalomba, és ezt követően nagy populációnak kerültek beadásra a járvány mielőbbi visszaszorításának érdekében. A forgalomba hozatali engedély kiadáskor jóváhagyott alkalmazási előírások a szokásos módon felsorolják a klinikai kipróbálás során észlelt lehetséges mellékhatásokat. Ezek köre és gyakorisága azonban óhatatlanul változik, amikor nagy számú páciensen történő alkalmazásra és ehhez kapcsolódóan az előírások szerinti mellékhatásgyűjtésre kerül sor. Az AstraZeneca COVID-19 vakcinájának esete jól példázza a gyógyszerbiztonságossági információk változását, miután több országból trombózisos esetekről érkeztek bejelentések a vakcina beadását követően, és a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottsága vizsgálatot indított az összefüggés feltárására. Ennek következtében 2021. március közepén ajánlást fogalmazott meg, ekkor még „csak" az alkalmazási előírás *„Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések"* fejezetének kiegészítésére került sor a trombocytopeniával társuló thrombosis szindróma és koagulációs zavar fellépésének lehetőségével [11]. Az ezt követően összegyűjtött újabb bizonyítékok alapján már az ok-okozati kapcsolat is valószínűsíthető lett, és 2021 áprilisában már az alkalmazási előírás *„Nemkívánatos hatások, mellékhatások"* fejezetébe is bekerült a thrombocytopenia és a trombocytopeniával társuló thrombosis szindróma [12].

ÖSSZEHASONLÍTHATÓK-E A KÜLÖNBÖZŐ KÉSZÍTMÉNYEK MELLÉKHATÁSPROFILJAI?

Ez egy nagyon fontos, de egyben nagyon kényes kérdés, hiszen a gyógyszeres terápia hatásossága nem választható el a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriságától és súlyosságától. Minden gyógyszerre igaz – különben nem kaphatna forgalomba hozatali engedélyt – hogy a terápiás előnyöknek meg kell haladniuk az esetleges kockázatokat, beleértve a mellékhatások előfordulásából adódó kockázatokat is. Az már egy következő kérdés, hogy az azonos hatóanyag-tartalmú vagy azonos terápiás javallattal rendelkező készítmények mellékhatásprofiljai között van-e mérhető különbség, és ez a különbség a publikus uniós mellékhatás adatbázisban található információk alapján kimutatható-e? Példával szemléltetve megmutatjuk, hogy bizonyos határok között van lehetőség az azonos indikációjú készítmények mellékhatásprofiljának összehasonlítására és ebből – kellő körültekintéssel értékelendő – következtetések levonására.

Készítményekként az Európai Gyógyszerügynökség által először engedélyezett három COVID-19 elleni vakcinát választottuk, mert ezek a gyógyszerkészítmények szakmai és nem-szakmai körökben egyaránt az érdeklődés középpontjában voltak a pandémia visszaszorítása elleni küzdelemben. Az összehasonlítás elkészítéséhez az I. részben írtaknak megfelelően a publikus uniós mellékhatás adatbázis egyedi bejelentések adatainak lekérdezését lehetővé tevő *„Line listing"* funkciót használtuk, MedDRA terminológiát használva. Az Európai Gyógyszerügynökség Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottsága a keresését az „emboliás és thrombotikus esetek" (*embolic and thrombotic events*) szabványosított MedDRA lekérdezés alapján végezte el az AstraZeneca vakcinával összefüggő vérrögképződéses esetek értékelésekor. Ez a lekérdezés 383 preferált kifejezést tar-

I. táblázat A publikus uniós mellékhatás adatbázisban[1] elvégzett keresés adatai

Készítmények	Szűrők
COVID-19 mRNA Vaccine Moderna (Spikevax)	Év: 2021 Földrajzi eredet: Európai Gazdasági Térség Súlyosság: súlyos Jelentett feltételezett reakció: „Thrombocytopenia" és „Thrombocytopeniával társuló thrombosis szindróma"
COVID-19 mRNA Vaccine Pfizer-Biontech (Comirnaty)	
COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria)	

[1] https://www.adrreports.eu/en/index.html

talmaz, köztük azt a kettőt is (thrombocytopenia és trombocytopeniával társuló thrombosis szindróma), melyek végül az alkalmazási előírásba is bekerültek [11]. Saját keresésünkben (**I. táblázat**) mi már ennek a két nemkívánatos eseménynek az esetszámait gyűjtöttük ki.

A példa különlegessége, hogy habár a legtöbb készítmény esetében az alkalmazott dózisok száma nem nyilvánosan hozzáférhető adat, ezen speciális készítmények esetén nyomon tudtuk követni a felhasználást is. Ez annak köszönhető, hogy az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) folyamatosan monitorozza a vakcinák beadásának folyamatát [13]. A naprakészen tartott statisztikájuk alapján az összehasonlításra kerülő adatok körét kibővítettük az Európai Gazdasági Térségben a választott vakcinákból eddig beadott dózisok mennyiségével is, illetve kiszámítottuk az egy dózisra eső bejelentések számát is.

Az eredmények (**II. táblázat**) összhangban vannak a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottság által levont konklúzióval, miszerint az AstraZeneca vakcinája esetén a bejelentett thrombocytopenia és trombocytopeniával társuló thrombosis szindróma esetek aránya az összes eddig beadott dózishoz viszonyítva láthatóan magasabbnak tűnik, mint a két mRNS alapú vakcina esetén.

Amint azt említettük, a beadott dózisok száma egy olyan adat, amelyhez más, nem ennyire speciális készítmények kapcsán már nem lehet nyilvános adatokból hozzáférni. Ezért vizsgáltuk meg azokat az adatokat is, amelyek bármely gyógyszerre/hatóanyagra rendelkezésünkre állnak a publikus uniós mellékhatás adatbázisban. Ebben az esetben az összes beadott dózis helyett az összes feltételezett mellékhatás-bejelentések számát használhatjuk viszonyítási alapként. A bejelentett thrombocytopenia és a trombocytopeniával társuló thrombosis szindróma esetek az összes bejelentéshez viszonyított aránya ugyancsak magasabb az AstraZeneca vakcinája esetén, mint a másik két vakcina esetén, viszont az eltérés már nem olyan markáns, mint az összes beadott dózishoz történő viszonyítás esetén.

Az is látható, hogy az AstraZeneca vakcina esetén az összes bejelentések és az összes beadott dózisok aránya mintegy 3-szorosa a Pfizer-Biontech vakcinájának és 2-szerese a Moderna vakcináénak. Ez önmagában még nem jelenti azt, hogy az AstraZeneca vakcinájának több mellékhatása volna, mint az mRNS alapú készítményeknek. A magasabb aránynak meglátásunk szerint több oka is lehet. Egyrészt, miután az AstraZeneca vakcinájával kapcsolatban tapasztalt nemkívánatos események óriási sajtóvisszhangot kaptak (gondolhatunk itt arra, hogy egyes országok egyszerűen betiltották), ezért az ezt a vakcinát kapó páciensek és az őket kezelő orvosok érzékenyítve lettek a jelentkező mellékhatásokra és nagyobb valószínűséggel jelentették be ezeket a hatóságok-

II. táblázat A publikus uniós mellékhatás adatbázisban és az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ vakcina adatbázisában 2021. november 26-án elvégzett keresés eredménye.

	Moderna (Spikevax)	Pfizer-Biontech (Comirnaty)	AstraZeneca (Vaxzevria)
Összes beadott dózis 2021.11.26-ig	65 388 675	468 410 624	68 849 163
„Thrombocytopenia" és „Thrombocytopeniával társuló thrombosis szindróma" esetek	131	698	1077
„Thrombocytopenia" és „Thrombocytopeniával társuló thrombosis szindróma" esetek / összes eddig beadott dózis arány	0,00020%	0,00015%	0,00156%
Összes bejelentés	104 755	453 786	223 167
„Thrombocytopenia" és „Thrombocytopeniával társuló thrombosis szindróma" esetek / összes bejelentés aránya	0,13%	0,15%	0,48%
Összes bejelentés / összes eddig beadott dózis aránya	0,16%	0,10%	0,32%

nak. Mindehhez még az is hozzájárulhatott, hogy az AstraZeneca vakcina esetén 4 hónapon belül 3 fontos gyógyszerbiztonsági információkról szóló tájékoztató levél (ún. DHCP levél) is kiküldésre került az orvosok felé, melyben az oltóorvosokat tájékoztatták a trombocytopeniával társuló thrombosis szindróma kialakulásával kapcsolatos legújabb eredményekről, illetve alkalmazással kapcsolatos figyelmeztetésekről és ezek mindegyikében felhívták a figyelmüket a mellékhatások bejelentésének szükségességére.

A COVID-19 elleni vakcinák példája azt is szemlélteti, hogy a forgalmi adatok igen hasznos segítséget jelentenek a mellékhatás adatok értékeléséhez, de az is látszik, hogy bizonyos esetekben, kellő odafigyeléssel és a körülmények kritikus értelmezésével, a forgalmi adatok hiányában is juthatunk új és érdekes következtetésekre az azonos hatóanyag tartalmú vagy azonos terápiás javallattal rendelkező készítmények mellékhatásprofiljának összehasonlítása révén.

ÖSSZEFOGLALÁS

Közleményünk két részében betekintést nyújtottunk az engedélyezés utáni mellékhatás-figyelés és értékelés szintjeibe, kitérve az új mellékhatások felismerésének lehetőségeire. Ismertettük a publikus uniós mellékhatás adatbázis használatának lehetőségeit és korlátait.

Összeségében elmondhatjuk, hogy mára a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelésnek igen kiterjedt rendszere alakult ki Európában, mely mára már önálló tudományterületnek tekinthető. Tudnunk kell azonban azt, hogy a farmakovigilancia megfelelő működésének a kiindulópontja a mellékhatások szigorú minőségi követelmények szerinti gyűjtése és bejelentése. Figyelemmel kell lennünk arra is, hogy a mellékhatások rögzítése pontos terminológiával történjen. Ennek egyik előfeltétele, hogy a farmakovigilancia szemlélet már az egészségügyi szakemberek képzése során is tudatosítva legyen, s ez által képesek legyenek akár kutatóként, akár egészségügyi vagy ipari területen tevékenykedő szakemberként kellő pontossággal leírni a mellékhatásokat, illetve az európai mellékhatásgyűjtő rendszerek alapvető ismeretével tájékozódni tudjanak a legújabb eredményekről.

Abban bízunk, hogy ezzel a kézirattal sikerült megerősíteni minden kollégában azt, hogy a mellékhatások bejelentésével – hivatásunknak megfelelően – azt segítjük elő, hogy a betegeink egyre jobban ismert és egyre biztonságosabb gyógyszeres terápiában részesüljenek.

Irodalom

9. – ICH. MedDRA Bevezető útmutató 24.0-es változat, 000551 (2021.03.) (2021.03.) https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_24_0_Hungarian.pdf, (letöltve: 2021.06.08.) – **10.** EMA. PRAC recommendations on safety signals. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals (letöltve: 2021.07.22.) – **11.** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). EMA/PRAC/157045/2021. (2021.03.24.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf (letöltve: 2021. 05. 15.) – **12.** EMA, PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/199751/2021. (2021.05.03.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-april-2021-prac-meeting_en.pdf – **13.** ECDC. Covid-19 vaccine tracker. https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab, (elérés: 2021.06.08.)

Konkoly K, Herczeg DI: ***Who watches what? – Post-marketing adverse drug reaction monitoring – Part II.***

The continuous safety of medicines is guaranteed by the collection, management, and submission of suspected adverse drug reactions. In this article, we would like to give an insight about the sources of information on adverse drug reactions that, through the operation of pharmacovigilance systems, are submitted to the adverse drug reaction database of the European Union (EudraVigilance). Furthermore, the particularities of adverse drug reaction data published in the scientific literature are demonstrated. Then, we show how the summary of product characteristic/patient information leaflet could be changed as a result the collection of adverse drug reactions. In the end, we present a practical example for what the public European Union adverse reaction database can be used and what limitations it has.

Béres Gyógyszergyár Zrt., 1037 Budapest, Mikoviny u. 2-4.
*Levelező szerző, e-mail: konkoly.krisztian@beres.hu

László-Bencsik Ábel

Hatóanyagok az ökológiai szolgáltatásban

Acetilkolin-észteráz-gátlók a hazai flórában I.

A hagyományos gyógynövények és fitokemikáliák késleltethetik egyes központi idegrendszert érintő degeneratív kórképek kialakulását, lassíthatják fejlődését, és lehetővé tehetik a gyógyulást azáltal, hogy akadályozzák a kóros folyamatok progresszióját. Számos növényi eredetű acetilkolin-észteráz gátló anyag vált gyógyszerré az utóbbi néhány évtizedben. Számos forrásnövény közül a györgyfű (részeg korpafű, *Huperzia selago*) Magyarországon védett és veszélyeztetett faj, helyzetét a globális klímaváltozás is fenyegeti. Megoldást adhat az *in vitro* hajtástenyészetek létrehozása, amelyre jól kidolgozott technológia áll rendelkezésre. A módszer egyúttal ipari méretekben is biztosíthatja a megfelelő hatóanyagmennyiséget. A természetes flóra hatóanyagai ökológiai szolgáltatásként értelmezhetőek. A szolgáltatás alapja a biodiverzitás, ezen belül a természetes előfordulású kémiai anyagok sokféleségének fenntartása.

A DEMENCIA (NEURODEGENERATÍV BETEGSÉGEK) KEZELÉSE NÖVÉNYI EREDETŰ HATÓANYAGOKKAL

Míg a napjainkban zajló COVID-19 járvány leküzdése – bármennyire elhúzódó is lenne – a rövid távra szóló védekezési stratégia tárgya, addig a központi idegrendszeri betegségek, közülük is a lakosságot a legnagyobb arányban érintő degeneratív elváltozások, évtizedekre szóló kutatás-fejlesztési és alkalmazási programokat követelnek[1]. A demencia terápiája kétségtelenül a növényi gyógyszerek vagy növényi eredetű hatóanyagok bevonásának egyik legígéretesebb területe [1], bár az eddigi adatok elsősorban a tüneti és adjuváns gyógyítási lehetőségekről szólnak, semmint az oki kezelésről. A neurodegeneráció nyomán létrejövő tünetek, elsősorban a kognitív funkciók, a memória leépülése részben a kolinerg rendszer szétesésére vezethetőek vissza, így az acetilkolin-észteráz reverzibilis gátlása rendszerint javítja a beteg állapotát.

Az acetilkolin-észteráz reverzibilis gátlását előidéző hatóanyagok szerkezetüket és forrásaikat tekintve nagy diverzitást mutató hatástani csoport, amelyet az N06DA ATC kóddal foglalhatunk össze. A megfelelő terápia és a számos ígéretesnek mutatkozó, mégsem eléggé hatékony gyógyszer alkalmazása ma is vitatott a területen tevékenykedő szakemberek között [2,3]. Az említett anyagok sorában jelenleg két növényi eredetűt találunk, az amarilliszfélék családjára jellemző fenantridin alkaloid galantamin (N06DA04) és az N06DA53 kombinációban megjelenő Ginkgo folium. A potenciálisan hasznosítható növényi anyagok és ezek forrásainak száma azonban lényegesen nagyobb.

László-Bencsik Ábel 1988–2015 között dolgozott a Gyógynövénykutató Intézetben. Tudományos munkatársként, később a Kemotaxonómiai Botanikus Kert vezetőjeként foglalkozott vadon termő növényfajok, elsősorban gyógynövények *ex situ* fenntartásával. Emellett közreműködője volt a gyógynövénydrogok minőségi vizsgálatainak is. Jelenleg nyugdíjasként a zsámbéki Szent Norbert Alapítvány külső munkatársa.

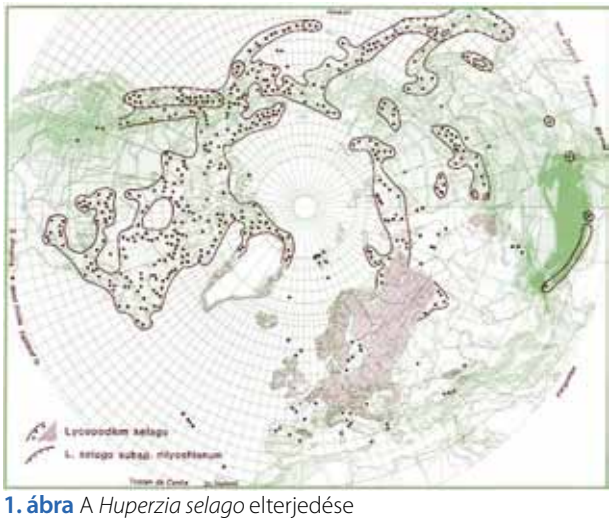
Rövidítések jegyzéke	
alk. tot.	összalkaloid
ATC	Anatómiai, Terápiás és Kémiai Osztályozás
BGCI	Botanical Gardens Conservation International
FDA	Food and Drug Administration (USA)
h	herba
IC_{50}	50%-os gátlást előidéző inhibitor-koncentráció
POL	Lengyelország

[1] A WHO 2020-as adatai szerint 50 millió ember szenved demenciában, közülük 60-70% Alzheimer-kórban. A tendenciák alapján ez a szám 2050-re háromszor nagyobb lehet, mivel a népességben folyamatosan nő az időskorúak aránya. Ld.: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia (2020.09)

A galantamin elsődleges forrásáról, a hóvirágról (*Galanthus woronowii, G. nivalis*) már több alkalommal olvashattunk e folyóirat hasábjain [4,5]. A hasonló hatású alkaloidok között felfedezésük sorrendjében a galantamin után a terpénalkaloid típusú huperzin A és B következik [6]. Elsődleges forrása egy filogenetikailag elszigetelt, a földtörténet korábbi időszakaiban erdőalkotó fákat és lágyszárúakat is adó törzs [7], a korpafüvek (Lycopodiopsida) tagjai között kereshető. A törzs legelterjedtebb európai képviselője a kapcsos korpafű (*Lycopodium clavatum*) a népi gyógyászatban több évszázada van jelen (víz- és hashajtó), de a változó mértékű alkaloidtartalom következtében gyakorta fellépő rosszullétek miatt a terápiás alkalmazása mindmáig ellentmondásos [8,9]. Az első farmakológiai adatok ebben a tárgykörben mégsem ehhez a közismertebb fajhoz köthetőek (később derült ki egyértelműen, hogy a korpafű-alkaloidok jelentős része mutat acetilkolin-észteráz gátlást, így a *Lycopodium* nemzetséghez köthetően is [10]), mivel a múlt század utolsó évtizedeiben számoltak be konkrét eredményekről Kínából, az ott (is) honos fűrészfogas korpafű, a *Huperzia serrata*-ból elkülönített huperzin A-val kapcsolatban [6].

A *HUPERZIA* HAZÁNK FLÓRÁJÁBAN

A fűrészfogas korpafűre vonatkozó közlés két okból is figyelmet érdemel: egyfelől a korpafű-tea túladagolásakor, illetve dohányzással együtt történő alkalmazásakor jelentkező rosszullétek (hasmenés, izomgörcsök, fáradtság, émelygés és hányás) az acetilkolin-észteráz-gátlók *túladagolásánál* jelentkeznek, másfelől a *Huperzia* nemzetség képviselői Ausztrália ki-



1. ábra A *Huperzia selago* elterjedése

2. ábra *Huperzia selago* (A) fényképe (Rosenegger Alm, Ausztria, H. Berger, forrás: Wikipedia), és (B) botanikai rajza (Lindman Botanical Flower Book Plate 516)

3. ábra A *Huperzia selago* magyarországi állományai napjainkban (o 1990 után rögzített előfordulás, ● 1950–1990 között valószínűleg kipusztult)

vételével minden kontinens hegyvidéki területein előfordulnak (**1. ábra**). Így Közép-Európában a Kárpátok és az Alpok térségében a györgyfű vagy részeg korpafű (*Huperzia selago,* **2. ábra**) [11], melynek európai veszélyeztetettségi helyzete LC (*Least Concern*: legkevésbé érintett)[2].

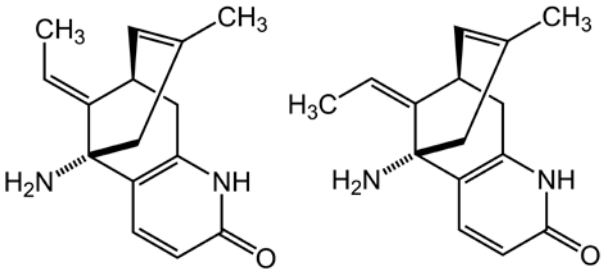
A *Huperzia* anatómiailag meglehetősen különbözik a többi korpafűtől: az utóbbiak többsége alakilag eltérő fertilis hajtást fejleszt (sporofillum), addig itt ez nem alakul ki, a levelek (tropofillumok) hónaljában fejlődnek apró spóratartói – (ivaros szaporodást csak optimálishoz közeli ökológiai körülmények között mutat). Míg a *Lycopodium* hajtásai heverők, kígyózóak, a györgyfűéi berzedten felállóak és villás elágazásúak. Nálunk szélsőségesen savanyú, üde, humuszban gazdag talajokon, nyíres fenyéreken lelhetők fel töredékes, kis egyedszámú, instabil állományai [12]. Előfordul az Eperjes-Tokaji-hegységben (Zempléni-hegység) [13,14], a Bükkben [15] és a Mátrában [16], a Soproni-hegységben [17], míg a bakonyi, kőszegi és kemenesháti korábbi megjelenéseit újabban nem sikerült megerősíteni [18,19]. Előfordulási adatai (**3. ábra**) arra is utalnak, hogy lokálisan csak időlegesen – pionírként (?) – telepszik meg (Kőszegi-hegység, Bakony, Vasi-Hegyhát, Sopron). A magyarországi *Vörös Lista* szerinti besorolása így CR (kipusztulással veszélyeztetett) [20].

Mai tudásunk szerint a hazai flórában tehát a *Huperzia selago* föltehetően az egyetlen növényfaj, amelyben a huperzin A és B alkaloidok (**4. ábra**) megtalálhatóak. Indokolt a bizonytalanság, miután az említett állományok esetében beltartalmi, növénykémiai adatok mindmáig nem ismeretesek. Európában pl. Lengyelországból és Svájcból ismerünk alkaloid-összetételre vonatkozó elemzéseket, ezen túlmenően a gyógyászati hasznosításra szolgáló és *ex situ* megőrzést is lehetővé tevő metodikát is kidolgoztak (ld. alább). Annak ellenére, hogy a legmagasabb fokú veszélyeztetettségi kategóriába sorolják, csak az állományok hollétéről és a termőhelyek általános cönológiai és ökológiai jellegzetességeiről vannak hozzáférhető adatok [13,14]. Nincs közlés abban a vonatkozásban, hogyan alakul a populációk dinamikája, demográfiai viszonyai, az ivaros-ivartalan szaporodási módok időbeli trendjei, melyek a legfontosabb veszélyeztető tényezők – utóbbiak között *gyaníthatóan* ott van az éghajlatváltozás, amely a montán jellegű és ökológiai peremhelyzetű fajok egész sorát törli várhatóan a hazai flórából [21,22]. Genetikai-taxonómiai vizsgálatok híján ismét csak feltételezhetjük, hogy a zempléni-bükki-mátrai györgyfüvek a kárpáti populációkkal, míg a nyugat-magyarországiak az alpesiekkel lehetnek rokonságban.

A *HUPERZIA SELAGO* ALKALOIDJAI ÉS MÁS SPECIÁLIS ANYAGAI

1990-ig a következő vegyületek előfordulásáról számoltak be: likopodin (*h* 0,053% - 74% *alk. tot.* POL), pszeudoszelagin (=izolikodolin) (*h* 0,015%; POL), akrifolin (*h*, POL), szelagin, likodolin, α-, β-obszkurin. Mindezeken túl, a korai vizsgálatok során azonosított más típusú anyagok, így a fenoloidok – vanillinsav, (*h*, POL), ferulasav (*h*, POL), p-hidroxibenzoésav, p-kumársav – zömét lengyelországi eredetű herbából vonták ki a múlt század ’30-as-’50-es éveiben [23]. Ezt követte a flavonoidok (krizoeriol, szelgin, luteolin, apigenin) meghatározása [24]. A család tagjaira általában jellemző a herba magas alumínium akkumulációja: 0,05-0,09% [23].

A további intenzívebb feltárásra akkor került sor, amikor a *Huperzia serrata* alkaloidok acetilkolin-



4. ábra Huperzin A és huperzin B [37]

[2] https://eunis.eea.europa.eu/species/Huperzia%20selago (letöltés 2021. jan. 19.)

I. táblázat A *Huperzia selago* azonosított alkaloidjai (?) bizonytalan meghatározás

	Alkaloid neve	Ref.
1	12-epilokodolin	[26]
2	6-hidroxilicopodini (flabelliformini)	[24]
3	6-β-hidroxihuperzin	[24]
4	6β-hidroxihuperzin A	[26]
5	8b-hidroxilikoposzerramin K ?	[24]
6	Akrifolin	[24]
7	α-obszkurin	[24]
8	Dez-N-metil-β-obszkurin	[24]
9	Dihidrolikopodin	[24]
10	Fawcettidin	[24]
11	Huperzin A	[25]
12	Huperzin B	[24]
13	Huperzin D	[24]
14	Likodin	[24]
15	Likodolin	[25]
16	Likonadin A	[24]
17	Likonadin E	[24]
18	Likopodin	[24]
19	Likoposzerramin-G	[24]
20	Szerratezamin C (?)	[24]
21	Likoposzerramin-L vagy -M (?)	[24]
22	Nankakurin A	[24]
23	Szelagin	[28]
24	Szelagolin	[25]
25	Szerratidin	[25]

észteráz gátló hatásáról, így a növény hatóanyagainak terápiás célú felhasználásáról az első közlemények napvilágot láttak, vagyis a múlt század 90-es éveitől napjainkig. Az érdeklődés mindmáig elsősorban az iménti fajt részesíti előnyben a *H. selago* hátrányára[3]. Ebben a „versenyhátrányban" az is szerepet játszhat, hogy a *H. serrata* Délkelet-Ázsiában jelentős mennyiségben áll rendelkezésre, azon felül a kínai gyógyászat régóta változatos indikációs területen (láz, zúzódások, sérülések, hematuria, skizofrénia és kígyómarás) alkalmazza [25].

Jelenleg 25 alkaloid ismeretes, amelyeket a *H. selago* vizsgálata nyomán szerkezetileg eddig azonosítottak (**I. táblázat**). A felhasznált növényi anyag (herba) gyakorlatilag négy földrajzilag meghatározott helyről származik: a minták zöme Lengyelországból (Babia Góra, Magas-Beszkidek [26]), az időben korábbi azonosításnál kapott adatok Izlandról [27], Svédországból (Grovelsjon és Tarna) és Kanadából (Tonquin Valley és Summit Lake [28]) származnak, míg a legkorábban leírt szelagin forrása ismeretlen eredetű [29]. Ez a faj elterjedéséhez viszonyítva rendkívül csekély, hiszen csak a Brit-szigeteken 11 ezernél több előfordulását regisztrálták[4]. További probléma, hogy az egyes alkaloidok mennyisége a herbában igen tág határok között mozog (huperzin A 20–699 μg/g [27]). Az alkaloidok mellett megemlíthetőek a szerratán típusú triterpenoidok [30], amelyek egyelőre a *H. serrata* mellett a *Lycopodium complanatum*-ból ismertek (utóbbi korpafűfaj is honos nálunk, ld. **II. táblázat**). E vegyületek humán daganatsejt-vonalakon gátló aktivitást mutatnak [31]. Így a teljes világállomány növénykémiai-kemotaxonómiai viszonyait még töredékesen sem lehet rögzítenünk.

A *HUPERZIA SELAGO* TERÁPIÁS JELENTŐSÉGE

A neurodegeneratív betegségek, kiemelten az Alzheimer-kór kezelése acetilkolin-észteráz-gátlókkal nagyon sok olyan növényi szekunder anyagra irányította a figyelmet, amelyek ezt az aktivitást mutatják. Egy nemrég közölt áttekintés 142 növényfajt sorol fel, a gátlás mértékének sorrendjében [32]. A legerősebben gátló növényi kivonat a *Scadoxus puniceus* (afrikai dísznövény, Amaryllidaceae), ennél az IC_{50}=0,3 μg/mL. A 20 μg/mL alatti IC_{50} értékkel bíró fajok mutatnak erős aktivitást. Az első 10 között a *H. serrata* 6-os értékkel szerepel. (Érdekes, hogy a legismertebb gyógyszer-hatóanyagot produkáló hóvirág nem szerepel az összeállításban.)

Ismeretes, hogy a tárgyalt farmakológiai aktivitás nem az Alzheimer-kór oki kezelését jelenti, csupán mérsékli a tüneteket, lassítja az egyébként föltartózhatatlanul progrediáló folyamatot. A donepezil, a rivasztigmin és a galantamin mellett a huperzin A, amelynek pillanatnyilag gyógyszer-státusa van, a többi vegyület legföljebb a preklinikai szakaszba juthatott el. A huperzin A-nak jelentős farmakológiai előnyeit írták le: szájon át megfelelően adagolható, tartós acetilkolin-észteráz gátlást eredményez és könnyen átjut a vér-agy gáton [33]. Természe-

[3] PubMed adatbázisban: *H. serrata* 1988–2020: 172 találat, *H. selago* 2004–2020: 10 találat.

[4] https://species.nbnatlas.org/species/NHMSYS0000459776

II. táblázat A Magyarországon honos korpafüvek szisztematikája a legújabb filogenetikai vizsgálatok alapján [42]

TÖRZS	OSZTÁLY/REND/ Család	Alcsalád	Nemzetség	Fajok
KORPAFÜVEK LYCOPODIOPHYTA	LYCOPODIOPSIDA LYCOPODIALES Korpafűfélék Lycopodiaceae	Lycopodioideae	korpafű *Lycopodium*	kapcsos korpafű *Lycopodium clavatum*
				kígyózó korpafű *Lycopodium annotinum*
			laposkorpafű *Diphasiastrum*	közönséges laposkorpafű *Diphasiastrum complanatum*
				tölcséres laposkorpafű *Diphasiastrum tristachyum*
				Issler- laposkorpafű *Diphasiastrum x issleri*
		Huperzioideae	györgyfű *Huperzia*	györgyfű, részegkorpafű *Huperzia selago*
	DURDAFÜVEK ISOËTOPSIDA	(Magyarországon nincs képviselője)		

tes eredetű és alacsony toxicitású növényi anyagok keresése természetesen más irányban is folyik, így az amiloid peptid aggregációjának gátlása az egyik legkiemelhetőbb célterület [34], amelyben a huperzin A is szerepet játszik [35].

A *Huperzia serrata* alkaloidjának a huperzin A-nak a terápiás eszköztárba történő bevonása gyakorlatilag nem sokkal a vegyület elkülönítését követően megtörtént [6,36,37]. Gyógyszerként Kínában hivatalos, míg az USA-ban a FDA étrend-kiegészítőként engedélyezte [37]. Nem meglepő, hogy ezt követően nálunk is felbukkan a minden internetes csatornán reklámozott amerikai étrendkiegészítők között, mint „*cognitive support*".

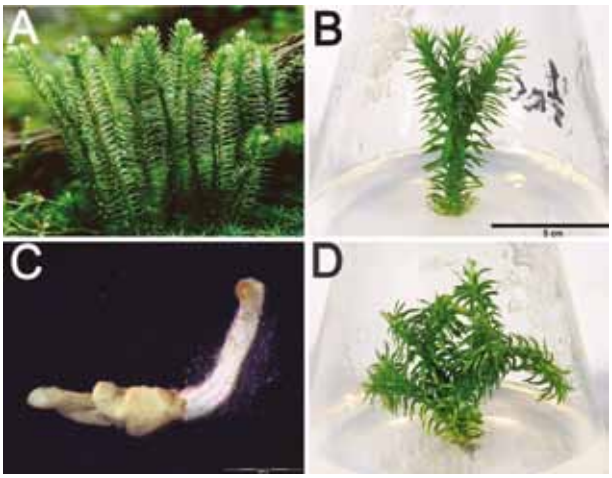
A *HUPERZIA SELAGO* BIOTECHNOLÓGIÁJA

Az alkaloidok nagy része szintetizálható. Hogy a gyógyszeripar egyes helyzetekben marad a növényi bázison vagy – ami lényegében ugyanez – a biotechnológiai módszereknél, technológiai és gazdasági kérdés. A galantamint például szintézissel is és növényi eredetű anyagként is elő lehet állítani [38]. Noha a teljes szintézis eljárását kidolgozták, a gyógyszeripar elsősorban a természetes élőhelyén gyűjtött *Huperzia serrata* állományait használja, a növények sporofitonjait gyűjtve. A *Huperzia selago* azonban összességében sokkal tágabb areájú faj, ezért a nagyon változó alkaloid-szint hátrányossá teszi a vadon termő nyersanyag feldolgozását, nem szólva a természetvédelmi szempontokról.

A *H. selago in vitro* fenntartását tehát az *ex situ* megőrzés szükségessége is indokolja, ugyanis a korpafüvek hagyományos élőnövény gyűjteményekben történő fenntartása a növények ökológiai érzékenysége miatt nehézkesebb. A Botanical Gardens Conservation International (BGCI) adatbázisa szerint[5] 3 gyűjteményben él *H. serrata* és 7 botanikus kertben *H. selago* (a szervezetnek 3708 tagja van).

Az *in vitro* szövetkultúrákból származó növényi anyagban a legnagyobb huperzin A tartalom körülbelül 13-26-szorosan haladja meg a *H. serrata* teljes növényének átlagos szintjét, tízszeresen pedig az alkaloid leghatékonyabb bioszintézisével rendelkező sporofitonokét.

[5] https://tools.bgci.org/plant_search.php?action=Find&lang=eng&ftrGenus=Huperzia&ftrSpecies=selago&ftrEpithet=&ftrRedList=&ftrCWR=&ftrRedList1997=&x=89&y=14#results



5. ábra (A) A *Huperzia selago* sporofiton természetes élőhelyén (B) 4 hónapos inkubálás után MS táptalajon. (C) *H. selago* szomatikus embriója (SE) (D) a növény SE-ből nyert 6 hónapos tenyésztés után 1 / 2MS táptalajon (Fotók: *W. Szypuła*) [41]

Fontos, hogy az *in vitro* módszerek sikeresen lerövidítik a növények életciklusát, amelynek kialakulása természetes körülmények között sok évig tarthat.

A faj *in vitro* fenntartása segítségével (mellyel hosszú ideje lengyel kutatók foglalkoznak) bármely vadon élő állomány – az eredeti komolyabb bolygatása nélkül – *ex situ* megőrzése laboratóriumi keretek között megvalósítható [39]. A legújabban alkalmazott módszer folyamán a sporangiumokkal rendelkező természetes állományokból indulnak ki. Spórák csíráztatásával szomatikus embriogenezissel állítják elő azt a szaporulatot, amely a további leoltásra alkalmas gametofitonokat létrehozza (**5. ábra**). A huperzin említett nagy mértékű szintézise ezekben a gametofitonokban zajlik, amelyek ezáltal sokkal megfelelőbb növényi anyagot képeznek az ipari kivonás és gyógyszerré formulálás számára, mint a természetes populációk [40,41].

CSAK ÉRTÜK KELL NYÚLNI?

„A növényekben rejlő gyógyérték az anyatejhez hasonló, mivel abban nem csupán tápanyagok, hanem az önvédelmi harc és fejlődés eredményeképpen rendkívül változatos, egymást kiegyenlítő, méregtelenítő gyógy-és védőanyagok rejlenek. Ezek az anyagok az ember számára készen vannak, csak értük kell nyúlni." A *Pavlovnak* tulajdonított idézet mottóként olvasható az egyik első hazai modern, a bizonyítékalapú medicina alapján álló, orvosoknak szóló fitoterápiás kézikönyv borítóján [43].

A londoni Királyi Botanikus Kert (közismert nevén a Kew Garden) szakemberei 2016 óta évente állítanak össze a Föld növényvilágának helyzetére vonatkozó, internetről is letölthető átfogó ismertetőt (2020-ban a figyelem már a gombákra is kiterjedt) [44]. Minden alkalommal igen hangsúlyosan emelik ki a természetes eredetű növényi gyógyszer-alapanyagok mennyiségi mutatóit, mindenkor az időszerű kutatási trendeket előtérbe állítva.

2020-ban az általánosan felhasznált gyógynövényfajok közül 723-at fenyegetett közvetlenül a kipusztulás. Ezzel szemben a szerzők álláspontja szerint *„az új, különleges hatóanyagokkal bíró fajok felkutatása mellett érdemes nagyobb figyelmet fordítani a közvetlen közelünkben elérhető, régóta ismert termesztett növényekben rejlő lehetőséget kihasználni"*. Az a tény, hogy ebből a szempontból a gombavilág természetes hatóanyagainak feltárásában csak a kezdet legkezdetén tart a kutatás, szinte beláthatatlan lehetőségekre utal.

Egyre inkább úgy tűnhet számunkra, hogy a növényi anyagok ugyan valóban „készen vannak", nem elégedhetünk meg csupán annyival, hogy egyszerűen „értük nyúlunk". Az átgondolás, a tervezhetőség első lépése a leltárkészítés. A Kew munkatársai szerint ebben sem állunk túl jól: egyszerűen még a magasabb rendű növényfajok név szerint katalogizálása is versenyfutás a kihalással, a gombákról nem is szólva. Új fajok felfedezése olykor tisztán a szerencsés véletlenen múlik: egy hóvirágfaj (gyógynövény!) 2019-ben úgy lett a tudomány számára ismert, hogy egy szabadságát Törökországban töltő ukrán botanikus felfigyelt az ősszel virágzó állományra Bursa város közelében [45].

AZ ÖKOLÓGIAI SZOLGÁLTATÁS (VITATOTT) FOGALMA

Az elmaradás oka az ún. ökoszisztéma szolgáltatás nem megfelelő (kidolgozatlan, átgondolást nélkülöző) igénybevétele. Mindeme megfontolások arra intik a természetes eredetű hatóanyagok kutatóit és gyógyszeripari felhasználóit, hogy a bioszféra ökológiai szolgáltatásait az eddiginél bölcsebben vegyék igénybe. A bölcsesség a meglevő adatbázisok és a meglevő biotechnológiai eszköztár *stratégiai összekapcsolását* jelenti: a genom-könyvtárak alapján egyre élesebben kirajzolódó *Élet fája* nyomán kijelölhetőek azok a taxonok, ahol egy farmakológiai aktivitású anyagféleség előfordulhat (modern kemotaxonómia). A biotechnológia pedig lehetővé teszi, hogy az anyag előál-

lításához nem szükséges feltétlenül a természetes állományokat kiaknáznunk.

A növényanalitikai műszerek érzékenysége lehetővé teszi, hogy akár herbáriumokban vagy génbankokban őrzött mintákban is azonosíthassanak új anyagokat, ha pedig ismert az ezek bioszintézisét kódoló genom-szakasz, az a génbankból kiemelve átvihető pl. egy élesztő-kultúrába. Tehát elegendő néhány herbáriumi megőrzésre alkalmas példány és génbanki letét (mag- és/vagy szövet-, ill. hajtásbank) létrehozásáig háborgatni a természetes élőhelyeket. Sőt, a műszeres analitika mai eszköztára azt is lehetővé teszi, hogy alapvető szkrín-vizsgálatokat közvetlenül az élőhelyeken el lehessen végezni. Ha mindez megtörtént, utána már csak a monitorozást végző természetvédelmi szakemberek és konzervációbiológusok rendszeres látogatása esedékes és persze a megfelelő élőhely-védelemről is gondoskodni kell.

A megújuló konzervációbiológiai szemlélet alapján végzett farmakobotanikai kutatás *az alternatívák számbavétele*: folyamatos, szerteágazó, de tervszerűen irányított, egyúttal kooperatív kutatómunkáról van szó, azért, hogy a bioszféra ökológiai szolgáltatásainak igénybevétele ne a porcelánboltba beszabaduló elefánt módjára történjék. Nyilvánvaló prioritási szempontokat is érdemes meghatározni, pl. a Kew Garden említett kiadványa a következőket helyezi a frontvonalba:

- rosszindulatú daganatos megbetegedések (növényi példák: paclitaxel és rózsameténg-alkaloidok),
- malária (artemisinin),
- diabétesz (flozinok),
- övsömör (*Quillaja*-szaponinok),
- demencia (saját kutatásokra hivatkozik a zsálya, a rozmaring és a citromfű illóolajának felhasználása során [46]).

Ehhez pedig pontos leltár szükséges: melyek azok a természetes anyagok, amelyek adott helyzetben szükségesek lesznek, mely fajok hol találhatók és mennyire sérülékeny populációban vannak jelen, hol érhetők el azok a genomok, amelyek bioszintézisüket lehetővé teszik.

A bioszféra, mint szolgáltató fogalmának megjelenése az ökológia és a közgazdaságtan közös fogalomtárában bizony válságjelenség. Az ökológiai gondolkodás képviselői, leginkább azok, akik ugyan elsődlegesen a szakma elhivatott és gyakorló művelői, akár a természettudományos diszciplina képviselőiként, akár humán-ökológusként, nem kikerülve a szélesebb közvéleménynek szóló érvelési lehetőségeket, igyekeznek új érveket, új érv-rendszereket csatasorba állítani, amikor korunk ökológiai válságainak (klímaváltozás, fajpusztulás, talajpusztulás, a beporzók számának drasztikus csökkenése stb.) megoldási lehetőségeiről esik szó a médianyilvánosságban. A közelmúltban észlelt méhpusztulás [47] hírré előléptetése alkalmával találkozott e nyilvánosság az ökoszisztéma-szolgáltatás fogalmával.

Török Katalin ökológus egy korábbi közleményében [48] a MEA (*Millennium Ecosystem Assesment*, amely egy az ENSZ égisze alatt kezdeményezett, kutatásokat összefogó nemzetközi program volt, 2005-ben történő lezárását követően eredményeit az Európai Parlament is elfogadta[6]) programját és eredményeit ismerteti. Az ökoszisztéma szolgáltatás tulajdonképpen ebben a programban jelenik meg, mint újfajta, nem annyira kutatási értelemben vett, mint inkább a gazdasági tevékenységet alapjaiban befolyásolni kívánó, operatív cselekvési terv[7]. Török Katalin az alábbiak szerint határozza meg a fogalom lényegét az említett cikkben: „*Ökoszisztéma szolgáltatásnak nevezzük az élővilág azon javait, szolgáltatásait, melyeket az ember élete során közvetlenül vagy közvetve felhasznál, így azok állapota az életminőségét meghatározza. A MEA négy alapvető szolgáltatás típust elemez: az ellátó, a szabályozó, a fenntartó és a kulturális ökoszisztéma szolgáltatásokat.*"

Néhány évvel Török Katalin közleményének megjelenése után ugyanabban a folyóiratban ismét megjelent az ökoszisztéma-szolgáltatások értelmezésének kísérlete, a véleményeket ezúttal nem ökológusok fejtették ki [49]. Az ökoszisztéma szolgáltatás elméleti és gyakorlati vonatkozásainak ma már kiterjedt irodalma van, a témával ismerkedni kívánó érdeklődőnek talán a *Magyar Tudomány* tematikus összeállítása (2011/7) mellett *Kovács Eszter* letölthető előadása[8] kínál bevezetőt. Az ökoszisztéma *ellátó jellegű* szolgáltatásának forrása a természeti környezet ama része, amely erre a szolgáltatásra képes állapotban van, vagyis közgazdasági értelemben vehető *tőkét* képvisel. Ennek a tőkének nem elhanyagolható részét adják a növényi szervezetekben (nem különben állatokban, gombákban és mikroorganizmusokban nem kü-

[6] Ld.: www.millenniumassessment.org/en/About.html (letöltés: 2020.01.14.)

[7] A fogalom bevezetését az átnézett dokumentumok alapján nem tudtam személyhez kötni. A MEA széles nyilvánosságot célzó alapműve [3] sok szerző által jegyzett összeállítás.

[8] www.ceeweb.org/wp-content/uploads/2012/03/Kovacs_TEEB_donteshozok.pdf

lönben) tőlünk lényegében függetlenül szintetizálódó anyagok, amelyek emberi betegségek gyógyítására (is) alkalmasak.

A *HUPERZIA SELAGO* IS ÖKOSZISZTÉMA SZOLGÁLTATÓ

Úgy gondolom, a filogenetikailag elszigetelt, de rendkívül nagy elterjedési területen élő, másodlagos anyagait tekintve nagyfokú diverzitást mutató és farmakológiai aktivitással bíró *Huperzia selago* jó példát kínál arra, hogy azokat az erőfeszítéseket, amelyeket az elmúlt két-három évtizedben a magyar botanikusok a hazai flóra és vegetáció minél teljesebb megismerése érdekében végeztek, milyen irányban érdemes tovább vinni. Az *ex situ* fenntartást az említett *in vitro* biotechnológiai módszerek egyértelműen lehetővé teszik [50]. A másodlagos anyagok föltérképezése a konkrét földrajzilag meghatározott állományokban, *topodémekben* lehetőséget ad a növény ökológiájának, alkalmazkodóképességének jobb megértéséhez – (ökológiai biokémia). Ebben az új szakaszban a konkrét lokalitásokhoz köthető részletezéssel, a korábbi botanikai feltárásra építve hasonló igénnyel és igényességgel megalkotott növénykémiai-farmakobotanikai adattár válna hozzáférhetővé.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom *Wojciech J. Szypuła*-nak az ábrák újraközölhetőségét lehetővé tevő szíves hozzájárulásáért.

Irodalom

1. Brickman AM, Khan UA, et al. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. Nat Neurosci. 2014;17:1798-803. – **2.** Stoiljkovic M, Horvath TL, Hajós M. Therapy for Alzheimer's disease: Missing targets and functional markers? Ageing Res Rev. 2021;68:101318. – **3.** Konecny J, Misiachna A, et al. Pursuing the complexity of Alzheimer's disease: discovery of fluoren-9-amines as selective butyrylcholinesterase inhibitors and N-methyl-d-aspartate receptor antagonists. Biomolecules. 2020;11:3. – **4.** Dános B. Amiről beszélnek: a hóvirág. Gyógyszerészet. 2007;51:158. – **5.** Rédei D. Természetes eredetű gyógyszer-hatóanyagok és forrásaik : Galanthus nivalis – galantamin. Gyógyszerészet. 2016;60:101-2. – **6.** Patocka J. Huperzine A – an interesting anticholinesterase compound from the Chinese herbal medicine. Acta Medica (Hradec Kralove). 1998;41:155-7. – **7.** Podani J. A szárazföldi növények evolúciója és rendszertana. Budapest:ELTE Eötvös Kiadó; 2007. – **8.** Rácz G, Rácz-Kotilla E, Szabó LGy. Gyógynövények ismerete a fitoterápia és az alternatív medicina alapjai. Budapest: Galenus. 2012. 450-1. p. – **9.** Wichtl M. Bärlappkraut. In: Wichtl, M., szerk. Teedrogen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlaggesellschaft mbH.; 1988. 75-6. p. – **10.** Wang YE, Yue DX, Tang XC. [Anti-cholinesterase activity of huperzine A]. Zhongguo Yao Li Xue Bao [Acta Pharmacologica Sinica]. 1986;7:110-3. [kínai]. – **11.** WFO. Huperzia selago (L.) Bernh. ex Schrank & Mart. 2021. http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0001110254. (2021.03.11.) – **12.** Csapody I. 1. Györgyfű (részeg korpafű) – Huperzia selago (L.) Bernh. ex Schrank et Martius. In: Védett növényeink. Budapest: Gondolat; 1982. 35. p. –**13.** Simon T. Adatok a Zempléni-hegység flórájához és a Carpaticum flórahatár kérdése. Bot. Közl. 2005;92:69-84. – **14.** Druzsin J. A zempléni korpafüvek csodálatos világa: Lycopodiaceae. In: Flora Matricum Tokajense (Zemplén). Sátoraljaújhely: Abaúj-Zemplén Értékeiért Közhasznú Egyes.; 2009. – **15.** Demeter Z, Gyulai P, et al. A Délkeleti-Bükk természeti értékei. Miskolc: Zöld Akció; 2002. 15,30. p. – **16.** Bánkuti K. A Mátra Múzeum herbáriuma–a Gotthárd-gyûjtemény I. (Pteridophyta, Gymnospermatophyta, Monocotyledonopsida). Folia Historico Naturalia Musei Matraensis 1998-99;23:103-41. – **17.** Király G, Király A. Adatok és kiegészítések a magyar flóra ismeretéhez II. Kitaibelia. 2005;10:88-103 – **18.** Király G. P1. Huperzia selago. In: A Kőszegi-hegység edényes flórája. Tilia. 1996;3:10. **19.** Bartha D, Király G, et al. Magyarország edényes növényeinek elterjedési atlasza – Atlas Florae Hungariae. Sopron: Nyugat-magyarországi Egyetem Kiadó; 2015. 43. p. – **20.** Király G, szerk. Vörös Lista. Sopron; 2007. 30. p. – **21.** Somodi I, Bede-Fazekas Á, et al. Természetes ökoszisztémák éghajlati sérülékenységének elemzése: Kutatási jelentés. [Munkabeszámoló] NAK Magyar Földtani és Geofizikai Intézet; 2016. – **22.** Hoyk, E. A magyarországi klímamodellek. In: Czirfusz M, Hoyk E, et al., szerk. Klímaváltozás - társadalom - gazdaság: Hosszú távú területi folyamatok és trendek Magyarországon. Pécs: Publikon Kiadó; 2015. 91-108. p. – **23.** Hegnauer R. Chemotaxonomie der Pflanzen. Basel: Birkhäuser Vlg., 1992. Bd. I. 224-41. p. ; Bd. VII. 404. p. – **24.** Richardson PM. Flavonoids of the Fern Allies. Biochem. Syst. Ecol. 1989;17:155-60. – **25.** Cui L, Noushahi HA, et al. Endophytic fungal community of Huperzia serrata: diversity and relevance to the production of huperzine A by the plant host. Molecules. 2021;26:892. – **26.** Czapski GA, Szypuła W, et al. Assessment of antioxidative activity of alkaloids from Huperzia selago and Diphasiastrum complanatum using in vitro systems. Folia Neuropathol. 2014;52:394-406. – **27.** Staerk D, Larsen J, et al. Selagoline, a new alkaloid from Huperzia selago. Nat Prod Res. 2004;18:197-

203. – **28.** Ayer WA, Browne L, et al. Alkaloids of Lycopodium selago. On the identity of selagine with huperzine A and the structure of a related alkaloid. Can J Chem. 1989;67:1538-1540. – **29.** Ayer WA, Ma YT, et al. Macleanine, a unique type of dinitrogenous Lycopodium alkaloid. Can J Chem. 1994;72:128-30. **– 30.** Wang B, Canyuan G, Qiang F. The traditional uses, secondary metabolites, and pharmacology of Lycopodium species. Phytochem Rev. 2021: https://doi.org/10.1007/s11101-021-09746-4. – **31.** Zhou W, Kang F, et al. Serratane triterpenoids from Lycopodium complanatum and their anti-cancer and anti-inflammatory activities. Bioorg Chem. 2020;101:103959. – **32.** Dos Santos TC, Gomes TM, et al. Naturally occurring acetylcholinesterase inhibitors and their potential use for Alzheimer's disease therapy. Front Pharmacol. 2018;9:1192. – **33.** Wang R, Yan H, Tang XC. Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine. Acta Pharmacol Sin. 2006;27:1-26. – **34.** Sagnou M, Mavroidi B, et al. Novel isatin thiosemicarbazone derivatives as potent inhibitors of β-amyloid peptide aggregation and toxicity. ACS Chem Neurosci. 2020;11:2266-76. – **35.** Ferreira A, Rodrigues M, et al. Huperzine A from Huperzia serrata: a review of its sources, chemistry, pharmacology and toxicology. Phytochem Rev. 2016;15:51–85. – **36.** Valenta Z, et al. The structure of selagine. Tetrahedron Lett. 1960;1:26-33. – **37.** Ma X, Gang DR. The Lycopodium alkaloids. Nat Prod Rep. 2004,21,752-72. – **38.** Marco-Contelles J, do Carmo Carreiras M, et al. Synthesis and pharmacology of galantamine. Chem Rev. 2006;106:116-33. – **39.** Szypuła W, Pietrosiuk A, et al. Somatic embryogenesis and in vitro culture of Huperzia selago shoots as a potential source of huperzine A. Plant Sci. 2005;168:1443-52. – **40.** Szypuła WJ, Wileńska B, et al. Huperzine A and Huperzine B Production by Prothallus Cultures of Huperzia selago (L.) Bernh. ex Schrank et Mart. Molecules. 2020;25:3262. – **41.** Szypuła W, Pietrosiuk A. Production of Cholinesterase-Inhibiting Compounds in In Vitro Cultures of Club Mosses. In: Ramawat KG, Ekiert HM, Goyal S, szerk. Plant Cell and Tissue Differentiation and Secondary Metabolites. Cham: Springer; 2020. 921-60. p. – **42.** Field AR, Testo W, et al. Molecular phylogenetics and the morphology of the Lycopodiaceae subfamily Huperzioideae supports three genera: Huperzia, Phlegmariurus and Phylloglossum. Mol Phylogenet Evol. 2016;94:635-57. – **43.** Petri G, Nyiredyné Mikita K. Nyiredy Sz. Gyógynövények korszerű terápiás alkalmazása. Budapest: Aesculap, Medicina Kiadó; 1989. **44.** Antonelli A, Fry C, et al. State of the World's Plants and Fungi 2020. Kew: Royal Botanic Gardens; 2020. – **45.** Zubov DA, Konca Y, Davis AP. Galanthus bursanus (Amaryllidaceae): a new species of snowdrop from the Marmara Sea region, NW Turkey. Kew Bulletin 2019;74.2:1-8. – **46.** Howes MJ, Perry E. The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia. Drugs Aging. 2011;28:439-68. – **47.** Takács M, Oláh J. Honey bee mortalities caused by direct and indirect poisoning in Hungary. Acta Agraria Debreceniensis 2017;73:101-7. – **48.** Török K. A Föld ökológia állapota és perpektívái. Magyar Tudomány, 2009;1:48-53. – **49.** Kovács E, Pataki Gy, et al. Az ökoszisztéma szolgáltatások fogalma a társadalomkutató szemszögéből. Magyar Tudomány. 2011;6:780-7. – **50.** Gola EM. Reproductive strategies of Huperzia. In: Szczęśniak E, Gola E, szerk. Club mosses, horsetails and ferns in Poland: resources and protection. Wrocław: Polish Botanical Society, Institute of Plant Biology, University of Wrocław; 2008. 5-14. p.

László-Bencsik Á: ***Active substances by the Excosystem Services. – Acetylcholinesterase inhibitors in the Hungarian flora I.***

The active ingredients of the natural flora can be interpreted as an ecological service. The basis of the service is the maintenance of biodiversity. Traditional herbs and phytochemicals can delay its development, slow its development, and allow healing by slowing down neurodegenerative processes. Some of these acetylcholinesterase inhibitors have become drugs in the last few decades. Among its known sources, *Huperzia selago* (fir clubmoss) is protected and endangered species in Hungary. The status of the species is also threatened by global climate change. A solution may be to establish in vitro shoot cultures for which well detailed technology is available. The method can also provide the right amount of active ingredients on an industrial scale.

Szent Norbert Alapítvány, Zsámbék
email: laszlobencsik@hotmail.hu

LXVI. évfolyam

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

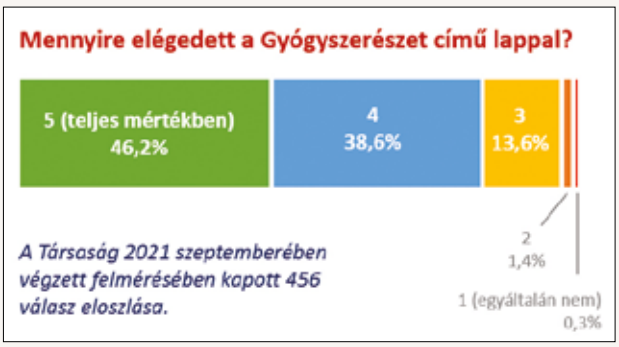
Gyógyszerészet – olvassa 2022-ben is!

A *Gyógyszerészet* folyóirat a legnagyobb hagyományú, ugyanakkor folyamatosan megújuló lap a gyógyszerészettel kapcsolatos lapok palettáján. Nemcsak a gyógyszerésztudományok legújabb eredményeiről tudósít, hanem praktikus, a gyógyszerészei gyakorlatban hasznosítható tudást is közvetít. A továbbképző cikkek mindezen túl a továbbképzési pontgyűjtést is segítik!

A *Gyógyszerészet* olvasói a lapból értesülhetnek a gyógyszerészi közélet fontos eseményeiről, interjúkat olvashatnak szakmánk meghatározó személyiségeivel, és tájékozódhatnak az aktuális rendezvényekről, továbbképzésekről is.

A *Gyógyszerészet* nemcsak színes, sokoldalú szakmai folyóirat, hanem megbízható információforrás mindazoknak, akik naprakész tudással szeretnék művelni hivatásukat.

A lap az olvasók tetszését is elnyeri: az MGYT nemrég lezárult felmérésében a *Gyógyszerészetre* adott osztályzatok zöme ötös volt. Az önök megjegyzéseit, javaslatait is figyelembe véve, az értékes hagyományok megőrzése mellett folyamatosan törekszünk még jobban szolgálni olvasóinkat!



Néhány érv számokban:

- közel 700 oldal szakmai tartalom évente
- több tucat szakmai továbbképző közlemény
- 20 megszerezhető továbbképzési pont
- több száz hír a gyógyszerészi közéletből

Ha ön már 2021-ben is Gyógyszerészet-előfizető volt, a 2022. évre vonatkozó díjbekérőt hamarosan postázzuk!

Ha most szeretne előfizetőnk lenni, ezt jelezze *Polonyi Adriennek* (e-mail: tagdij@mgyt.hu, tel.: [06-1] 483-1465; levelezési cím: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.).

A Gyógyszerészet előfizetési díja szinte változatlan (a minimális emelés oka a papírárak emelkedése). Egy lapszám ára 2400 Ft + 5% áfa (az éves előfizetésé 28 800 Ft + 5% áfa).

Budai Lívia

„High-tech” kórképek

Az öngyógyszerelés keretein belül

Az elektronika és a komputertechnika betörése számos – kedvező és kedvezőtlen – új kihívást hozott az egészségügybe. Pár évtizede megjelentek a *„computer-induced medical problems”*, azaz a komputerhasználatra visszavezethető elváltozások. Ennek folytatásaként ma a mindenkinél kéznél lévő mobiltelefonokkal kapcsolatban jelennek meg ilyen jellegű közlemények. A mobiltelefon a mindennapi élet szerves részévé vált a fejlett világban. Olyannyira, hogy az okostelefon hiánya sokaknál szorongásos, pánikrohamszerű panaszokat (nomofóbia) okoz. A pszichés problémákon túl a sokat mobilozók körében már-már ortopédiai civilizációs betegségként lehet beszélni a helytelen testtartás okozta nyak- és válltáji fájdalmakról (SMS-nyak), illetve az okoseszközök használata közben megerőltetett, ínhüvelygyulladásos ujjakról (SMS-ező ujj). Mit lehet tanácsolni a gyógyszertárban a „high-tech” kórképekben szenvedőknek?

NOMOFÓBIA

A XXI. században nem lehet elmenekülni a modern technológiai vívmányok elől. A mobiltelefonról *Shambare* és mtsai. úgy nyilatkoztak 2012-ben, hogy az váltja ki „talán a legnagyobb nem-drog jellegű függőséget”. Felmérések alapján a brit mobiltelefon-használók 53%-a (férfiak 58%-a, nők 47%-a) nyugtalanná válik, ha nincs nála a mobiltelefonja, annak lemerül az akkumulátora, vagy nincs hálózati lefedettség [1].

Ez alapján egy új kórképet is definiáltak 2008-ban az Egyesült Királyságban: ez a nomofóbia, vagyis a „nincs mobiltelefon fóbia” (***no mo**bile **ph**one pho**bia***). A nomofóbia részeként az érintett személy attól fél, szorong, hogy a telefonja nincs kéznél, nem működik, nem tud másokat elérni telefonon, netán őt nem tudják elérni. Noha a nevéből fakadóan fóbiának tűnik a pszichológiai állapot, valójában egy szorongásos kórképről van szó. A nomofóbia szorongással, légzési panaszokkal (légszomj), remegéssel, izzadással, dezorientációval és tahikardiával járhat. A nomofóbiás személyeknél jellemzően háttérbe szorulnak a közvetlen, személyes emberi kapcsolatok, és az interakciók a rádióhullámok jelentette kapcsolatra szorítkoznak [1].

Egy felmérés szerint az egyetemisták 23%-a nomofóbiás, 46%-uknál pedig nagy az esélye a nomofóbia kialakulásának. A hallgatók 73%-a a hét minden napján, a nap 24 órájában bekapcsolva tartja a telefonját, többen közülük rendszeresen rá-rápillantanak a kijelzőre, nehogy lemaradjanak egy üzenetről vagy hívásról, és egyfajta telefoncsörgéssel összefüggő szorongás alakul ki náluk (angolul: *ringxiety*) [1].

A nomofóbia kezelésében a kognitív viselkedésterápia lehet az érintettek segítségére. A terápia megerősíti a nomofóbiás személyeket a techno-függőségtől mentes, autonóm viselkedési formák követésében. Több esetben ún. valóság-terápia (*reality therapy*) kerül alkalmazásra, ami során az érintetteknek azt tanácsolják, hogy a mobiltelefonon kívüli egyéb dolgokra (kertészkedés, festés stb.) fókuszáljanak. Gyógyszeres kezelésre csak súlyos esetekben kerül sor; ekkor benzodiazepineket és antidepresszánsokat alkalmaznak az egyébként szokásos dózisokban adva. Irodalmi forrás szerint a tranilcipromin és a klonazepám kombinációja eredményesnek bizonyul nomofóbia esetén [1].

SMS-NYAK

A szinte folyamatos telefonos jelenlét az esetek jelentős részében helytelen testtartással jár. Aki a *smartphone*-ján pötyög, az kicsit előrenyújtja és erősen előrehajtja a nyakát és a fejét. Mindez hatalmas terhelést jelent a nyaki és válli izmoknak és a nyaki gerincszakasznak. A normál tartásban 3,5-4 kg-os fej tömege 45 fokos szögben előrehajtva akkora terhelést jelent, mintha a fej 20 kilogrammos lenne, míg 60 fokos szögben előredöntve mindez már 30 kg-osnak tűnik.

„Elkezdenek feszülni az izmok, görcsösen fájnak, masszírozni, forgatni kell a nyakat.” - panaszkodnak a sokat mobilozók. Az orvosi diagnózis számos esetben nyaki gerinc szindróma (cervicobrachialis szindróma). A kiváltó okot is ismerve a kórkép neve „SMS-nyak” (angolul *smartphone neck* vagy *text neck*). A helytelen testtartás jelentette extra terhelés miatt

hosszú távon nem zárhatók ki a porckorongok degeneratív elváltozásai, azok előboltosulása, sérve. A panaszokat kiváltó anatómiai elváltozás (pl. a nyaki gerincszakaszon porckorongsérv) a legpontosabban mágneses rezonanciás képalkotó eljárással, MRI-vizsgálattal határozható meg [2,3].

Az SMS-nyak megelőzésében a legfontosabb szerep az ergonómiai megfontolásoknak és az edzett izomzatnak jut. Lehetőleg az asztal mellett ülve, a mobilt arra helyezve célszerű azon pötyögni. Tudni kell azt is, hogy egy edzett (gerinc környéki) izomzat jobban ellenáll a helytelen testtartás okozta plusz terhelésnek, mint egy elgyengült, edzetlen. A már kialakult izomgörcsös, nyaki- és válltáji fájdalommal járó panaszok enyhítésére keringésserkentő, izomlazító, hűsítő hatású krémek, gélek (mentol, kámfor, rozmaring, metilszalicilát) ajánlhatók. Eredményre vezethet a nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) enyhe masszírozással való, lokális felvitele.

Ha a lokálisan, majd később az orálisan alkalmazott NSAID-ok alkalmazása sem vezet néhány nap alatt a panaszok enyhüléséhez, orvoshoz kell irányítani a beteget, csakúgy, mint akkor, ha karba kisugárzó fájdalom tapasztalható, vagy az idegek érintettségére utaló zsibbadás, érzéskiesés jelentkezik. Megjegyzendő, hogy a lokálanesztetikumok injekciós adagolása csak ideiglenes és átmeneti megoldást nyújt, maximum egy napon át fennálló hatással.

Az izmok – kényszertartást okozóan erős – görcsei esetén izomrelaxáns, fájdalom és gyulladás esetén szisztémásan alkalmazott gyulladáscsökkentő szteroidok vagy NSAID-ok adására kerülhet sor.

Az idegek érintettsége esetén az előbb említett gyógyszerek hatásának kiegészítői lehetnek az idegeket védő, azok funkcióját javító neurotróp B-vitaminok, a B_1-, a B_6-, illetve a B_{12}-vitamin [4].

A tapasztalatok szerint a gyógyszeres kezelés SMS-nyak esetén önmagában kevésnek bizonyul. A fájdalom megszüntetésével a terápia nem érhet véget. Annak érdekében, hogy a jövőben ne ismétlődjenek meg újra a panaszok, és hosszú távon ne alakuljon ki mozgásbeszűkülés, gyógytornára van szükség.

SMS-EZŐ UJJ

A tendinitis vagy tenosynovitis, az ín vagy az ínhüvely bélésének a gyulladása. Az ok tipikusan valamiféle megterhelés, egyoldalú mozgásforma. Régebben a gépírónők jellegzetes betegsége volt az ínhüvelygyulladás, napjainkban a túl sokat mobilozóknál alakulhatnak ki hasonló panaszok. Amennyiben az okostelefonozás okozza a hüvelykujjak megerőltetését, a kórkép neve SMS-ező ujj (angolul *texting thumb* vagy *SMS thumb*). Az SMS-ező ujjas egyének szúró, égő fájdalomra panaszkodnak, és az érintett terület mozgatása érezhető, de akár hallható kattanással is járhat.

Egyoldalú megerőltetés okozta ín(hüvely)gyulladás esetén a legfontosabb teendő az érintett ujj nyugalomba helyezése. Néhány hétre teljesen mellőzni kell a problémát kiváltó eszköz, jelen esetben a mobiltelefon használatát. A kímélő magatartás akkor is folytatandó, ha már a fájdalom enyhül; ellenkező esetben a panaszok újra fellángolnak [5]. A fix pozícióban való rögzítést rugalmas pólya vagy támasztó, tehermentesítő funkciót ellátó ortézisek segíthetik. A gyógyszeres kezelések közül elsőként NSAID-ok lokális alkalmazására kerülhet sor. Szükség esetén a helyi kezelés *per os* adagolt NSAID-okkal kiegészíthető [4]. Kedvező hatású lehet a hűtő kezelés. Ínhüvelybe adott szteroid injekcióra vagy műtéti beavatkozásra az előbbi kezelések eredménytelensége esetén kerül sor.

A kiváltó okot ismerve lehet tenni a megelőzés érdekében: ha már muszáj a mobiltelefont használni, akkor időnként szüneteket kell beiktatni, és el kell végezni a kéz átmozgatását, ilyen módon óvni azt a túlerőltetéstől. Ajánlott egyetlen ujj igénybevétele helyett két vagy több ujjal is aktívnak lenni a kijelzőn, és az alkarokat alátámasztani a pötyögés során [5].

A NOMOFÓBIA, AZ SMS-NYAK ÉS AZ SMS-EZŐ UJJ EGYÜTT JÁRHAT

Egy 2021-ben megjelent, 17-25 éves korúakkal végzett felmérés (n=113) szerint: a hosszabb ideig tartó mobiltelefon-használatot követően a megkérdezettek 46,9%-a számol be nyaki fájdalmakról, 42,5%-a enyhe vagy súlyosabb nyaki mozgást érintő zavarokról, 29,2%-a pedig az ujjaiban érzett fájdalomról. Ugyanezen vizsgálat szerint pozitív korreláció ($p<0,001$) áll fenn a nomofóbia kérdőívvel (NMP-Q) kapott eredmények, illetve a nyaki mozgási problémákra utaló NDI-érték (*Neck Disability Index*), valamint a Cornell-féle kéz diszkomfort kérdőívvel (CHDQ) kapott eredmények között [6].

Irodalom

1. Bhattacharya S, Bashar MA, Srivastava A, Singh A. NOMOPHOBIA: NO MObile PHone PhoBIA. J Family Med Prim Care. 2019;8:1297-300. – **2.** Gangavelli R, Nair NS, et al. Cervicobrachial pain - How Often is it Neurogenic? J Clin Diagn Res. 2016;10(3):YC14-6. – **3.** Calvo-Lobo C, Unda-Solano F, et al. Is pharmacologic treatment better than neural mobilization for cervicobrachial pain? A randomized clinical trial. Int J Med Sci. 2018 Mar 8;15(5):456-65. – **4.** ogyei.gov.hu; (2021.07.01.) – **5.** Williams IW, Kennedy BS. Texting tendinitis in a teenager. J Fam Pract. 2011;60:66-7 – **6.** Ahmed S, Akter R, et al. Prevalence of text neck syndrome and SMS thumb among smartphone users in college-going students: a cross-sectional survey study. J Public Health 2021;29:411-6.

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

Szmodits László

Anno...

Neves magyar gyógyszerész-évfordulók 2022-ben

275 éve

1747. április 9-én halt meg *Moller Károly Ottó* (*1670) gyógyszerész, orvos. A szülőhelyén, Pozsonyban, majd Aldorfban tanult, gyógyszerészi és orvosi tanulmányokat folytatott. Visszatérve Pozsonyba, orvosként praktizált. A Rákóczi-szabadságharc idején, Besztercebányán a fejedelem tábori orvosa. Pozsonyban 1713-ban gyógyszertárat nyitott. Itt orvos-gyógyszerészi iskolát létesített, hogy felkészítse az egyetemi tanulmányokra az érdeklődőket. Számos fürdő vízét elemezte. Besztercebánya orvosaként gyermekbetegségekkel és a pestis ellen védekezéssel foglalkozott. A kortársai magyar Hippokratésznek tartották [1].

225 éve

1797. május 2-án halt meg *Kazzay Sámuel* (*1710) gyógyszerész. Földbirtokos apja a taníttatását egy szerzetesre bízta. Ifjú korában végiglátogatta Európa egyetemeit, Siena-ban még orvosi előadásokat is hallgatott. Hazatérve a Debreceni Kollégiumban tanult. A debreceni Arany Angyal gyógyszertárban volt gyakornok. A gyakornoki vizsgát 1753-ban kitüntetéssel tette le. 1755-től az Arany Angyal gyógyszertár tulajdonosa lett. Kiváló szakember volt, egy mérgezési ügyben is kikérte a véleményét a városi bíróság. Régiségeket és ódon könyveket gyűjtött, ezek 20%-a gyógyszerészi tárgyú volt. Az 1500 kötetes könyvtárát ma a Debreceni Református Kollégium őrzi [2].

Szmodits László a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen 1973-ban szerzett gyógyszerészi oklevelet. A pályáját 2014-ig a budapesti VIII. kerületi Hajnal Gyógyszertárban töltötte. A pályakezdésétől fogva gyógyszerésztörténeti kutatásokat végez. 1974 óta publikál. Helyzeti előnye volt, hogy munkahelye közelében működik az Ernyey József Gyógyszerésztörténeti Könyvtár. Ennek két tudományos munkatársától, *dr. Hegedűs Lajos* és *dr. Zboray Bertalan* gyógyszerészektől nagyon sokat tanult. Később felismerte, hogy folytatni kell a munkájukat. A *Gyógyszerészetben* az első cikke 1979-ben jelent meg. Azóta több könyve és több mint 180 közleménye jelent meg több folyóiratban és az interneten. A Gyógyszerész Pantheon Bizottság jegyzője. Ő írta meg az MGYT titkárságán megtekinthető pantheonos életrajzokat. Nem a siker, hanem a szorgalom és az értékalkotás vezérli a tevékenységét. Közleményeinek nagyobb része a Magyar Gyógyszerésztörténeti Társaság honlapján is olvasható. Hitvallása, hogy *„a múltat nem eltörölni kell, hanem emlékezni kell rá, tanulni kell belőle és építeni a jövőt!”.*

1797. december 6-án született *dr. Nagy Károly* (†1868) gyógyszerész. Apja, Nagy János, a komáromi Megváltó gyógyszertár tulajdonosa volt. A Bécsi Egyetemen 1819-ben gyógyszerészi, 1824-ben kémiai doktori oklevelet szerzett. Közgazdaságtant és matematikát is tanult. Hazatérve *Károlyi Lajos* majd *Batthyány Kázmér* pénzügyeit intézte. Tanulmányutat tett Párizsban és Amerikában. 1832-től a Magyar Tudós Társaság (1840-től MTA) levelező tagja. Matematikai könyveket jelentetett meg, csillagászati táblákat készített. Párizsból ő hozta Pestre az első kilogramm-etalonokat. 1847-ben Bicskén csillagászati vizsgálótornyot szerkesztett. 1853-tól részben Bécsben és Párizsban élt [3].

150 éve

1872. február 18-án született *dr. Windisch Rikárd* (†1943) gyógyszerész. A győri Városi gyógyszertárban volt gyakornok. A Budapesti Tudományegyetemen 1894-ben gyógyszerészi oklevelet szerzett, egy szemesztert az orvoskaron is tanult. A pályáját a kassai Gazdasági Tanintézet kémiai tanszékén kezdte. 1896-tól a Magyaróvári Gazdasági Akadémián élelmiszereket, köztük a tejet vizsgálta. A keszthelyi Gazdasági Tanintézet kémiai osztályát és a Vegykísérleti Állomást vezette 1900-tól. A Budapesti Tudományegyetemen 1902-ben gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. Az I. világháborúban gyógyszerész főhadnagyként a veszprémi és a balatonfüredi kisegítő kórházakban szolgált. Szakterülete a talajtan, a növények tápanyag felvétele, a műtrágyák vizsgálata és alkalmazása, valamint az élelmiszerek tartósítása volt. Számos közleménye jelent meg hazai és külföldi szaklapokban [4].

1872. május 10-én született *dr. Weszelszky Gyula* (†1940) gyógyszerész. A Budapesti Tudományegyetemen 1896-ban gyógyszerészi, 1898-ban gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. Közben *dr. Lengyel Béla* mellett tanársegéd, majd adjunktus. Felkérték 1896-ban, hogy a gyakornoki tanfolyamon kémiai előadásokat tartson. A *Gyógyszerészi Folyóiratot* szerkesztette 1906-ban. Az elsők között foglalkozott hazákban a rádium-emanáció finomításával. A sugárzások mérésére készüléket szerkesztett. A radioaktív gyógyszerekről és gyógyításról 1911-ben írta az első hazai cikket. Elemezte a magyarországi gyógyvizek rádium-emanációját. Egyetemi magántanárrá habilitálták 1912-ben. A Budapesti Tudományegyetemen 1916-ban állította fel a Radiológiai Intézetet, melynek igazgatójává 1918-ban nevezték ki. Ettől kezdve 1937-ig a gyakornoki tanfolyam vezetője. Több könyve és számos közleménye jelent meg a szaklapokban [5].

1872. június 25-én született *dr. Széll László* (†1946) gyógyszerész. A Budapesti Tudományegyetemen 1894-ben gyógyszerészi, 1896-ban gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. A Magyaróvári Gazdasági Akadémia tanársegéde és Vegykísérleti Állomás munkatársa. A Debreceni Gazdasági Tanintézetben 1901-től kémiát és mezőgazdasági technológiát oktatott. A Vegykísérleti Állomást 1907-től vezette. Az I. világháború idején a Mezőhegyesi Állami Birtokok mezőgazdasági üzeme élén állt. A gazdasági haszonnövények termesztését, valamint a bor és sörgyártás technológiáját kutatta. Az Ecsedi-láp tőzegtalajának a vizsgálatával gazdagította a magyarországi láptalajokra vonatkozó ismereteket. Tankönyveket is írt [6].

1872. augusztus 23-án született *dr. Hérics Tóth Jenő* (†1949) gyógyszerész. A Budapesti és Berlini Tudományegyetemen 1895-ben szerzett gyógyszerészi és vegyészi, majd 1896-ban gyógyszerész-doktori oklevelet. 1897-től a Magyaróvári Gazdasági Akadémia tanársegédje, majd a kassai Vegykísérleti Állomás vezetője. A gödöllői szeszkísérleti állomást 1908-tól vezette. A budapesti Állami Erjedéstani Intézet igazgatója 1918-tól. Egyetemi magántanárrá habilitálták 1922-ben. A tudományos munkássága az élesztők tulajdonságaira, a savak és lúgok élesztőkre gyakorolt hatására, valamint a szeszes erjedésnél képződő aldehid vizsgálatára terjedt ki. Több könyve és számos tudományos cikke jelent meg a szaklapokban [7].

1872. szeptember 23-án született *Richter Gedeon* (†1944) gyógyszerész. A Budapesti Tudományegyetemen 1895-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet. Külföldi gyógyszergyárakban tanulmányozta a nagyipari gyógyszergyártást és felfigyelt az organoterápiára. Hazatérve megvásárolta a budapesti Sas gyógyszertárat, amelynek a pincéjében gyógyszervegyészeti laboratóriumot rendezett. Itt gyártotta az adrenalintartalmú Tonogent. Később az igények annyira megnövekedtek, hogy ezeket a kis laboratórium már nem tudta jól teljesíteni. Kőbányán 1906-ban telket vásárolt egy év múlva egy gyógyszergyárat helyezett üzembe. Számos új szintetikus gyógyszer (Hyperol, Kalmopyrin) bevezetése fűződött a nevéhez. A gyárat állandóan fejlesztette. 1920-tól kezdve a világ száz országában ismerték és alkalmazták a Richter-gyár termékeit. 1929-ben elnyerte a kormány főtanácsosi címet. A holokauszt áldozata lett [8].

1872. december 12-én született *Karlovitz Adolf* (†1955). A Budapesti Tudományegyetemen 1892-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet. 1899-től a pápai Megváltó gyógyszertár tulajdonosa lett. Ezt a Dunántúl legjelentősebb gyógyszertárává fejlesztette. Itt kisüzemi méretben galenikumokat készített, korszerű laboratóriumi gépeket állított be a nagybani gyógyszerkésztéshez. A gyógyszertári üzem gazdaságosságának a fejlesztésével is foglalkozott. Részt vett a város közéletében és kultúrájának növelésében, Szinonima-szótárt is összeállított, amely posztumusz, 1957-ben jelent meg [9].

1872-ben született *Erényi Béla* (†1935) gyógyszerész. A Budapesti Tudományegyetemen 1893-ban gyógyszerészi oklevelet szerzett. Előbb Szabadszálláson volt gyógyszertár tulajdonos. 1904-ben lett a budapesti Diana gyógyszertár tulajdonosa. Nevéhez fűződött a Diana sósborszesz gyártása. Erre hatalmas reklámkampányt indított. Az üzemben gyógycukorkákat és kozmetikumokat is gyártott. Egy ideig a Török Labort is vezette. Az üzemet később a fia, *Erényi László* továbbfejlesztette. A Diana sósborszesz ma is keresett termék [10].

125 éve

1897. április 25-én született *dr. Preysz Gyula* (†1961) gyógyszerész. A Szegedi Tudományegyetemen 1920-ban gyógyszerészi, 1922-ben gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. Előbb a Myra Keserűvíz Vállalat jászkarajenői telepének a vezetője. 1930-tól a budapesti Thallmayer-Seitz Gyógyáru-nagy-kereskedés Gyógyszervegyészeti Laboratóriumában galenikumokat gyártott és azok minőségét állandóan ellenőrizte. A vállalat államosítása után gyógyszertári munkát végzett a nyugdíjba vonulásáig [11].

1897. május 18-án született *dr. Deér Endre junior* (†1933) gyógyszerész, *dr. Deér Endre* senior fia. A budapesti Jó Pásztor gyógyszertárában volt gyakornok. A Pázmány Péter Tudományegyetemen 1919-ben gyógyszerészi, 1924-ben gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. Apja gyógyszertárában működött. A gyógyszertárban nagy mennyiségben készítette az orvos-laboratóriumi festékoldatokat és számos galenikumot. Részt vállalt a *IV. Magyar Gyógyszerkönyv* szerkesztésében. Gyógyszer-technológiai tárgyú közleményei jelentek meg a szaklapokban. Vasúti baleset áldozata lett [12].

1897. május 11-én halt meg *Ternajgó Cézár* (*1835) gyógyszerész. Gyógyszerész dinasztia tagja. A Bécsi Tudományegyetemen 1859-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet. Az új-aradi Szentháromság gyógyszertár tulajdonosa volt. Az egyik gyakornoka *Réthy Béla* (1862–1935) gyógyszerész, aki a pemetefű gyógycukorkájával az 1896. évi millenniumi kiállításon díjat nyert. A gyógyszerészi tevékenysége mellett társadalmi munkát is végzett. Az élete végéig ő tartotta meg a március 15-i és az október 6-i beszédeket. Az 1878. évi októberi beszéde nyomtatásban is megjelent. Szerepe volt az Arad megyei önkéntes tűzoltóintézmény létrehozásában. Mindkét fia gyógyszerész volt [13].

1897. június 26-án halt meg *Ambrózy Ferenc* (*1833) gyógyszerész. A Budapesti Tudományegyetemen 1863-ban szerzett gyógyszerészi oklevelet. Az alkalmazotti évei után 1870-ben gyógyszertári jogosítványt szerzett Szegeden. A Szent István gyógyszertára 1871-ben nyílt meg Szeged-Alsóvárosban, a Mátyás téren. Saját készítménye volt a Gyomorcseppek. Hamarosan közkedvelt tagja lett a város társadalmának. Több kulturális szervezet tagja, majd elnöke volt. Az élete utolsó éveiben „Franci bácsinak” nevezték. A róla szóló irodalom tévesen közölte a halálozási évét [14].

1897. november 7-én halt meg *Divald Károly* (*1830) gyógyszerész. A Bécsi Tudományegyetemen 1855-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet. A pályáját Eperjesen kezdte, majd 1857-től a varranói Szent László gyógyszertár gondnoka. Végül 1863-ig a bártfai gyógyszertárat bérelte. 1860-ban vásárolt egy fényképezőgépet. Kezdetben a lakóhelyeit, majd a tájat is megörökítette. A Tátra és Észak-Magyarország minden csúcsát, völgyét, barlangjait, patakot, vízesést, tengerszemét fényképezte. Eper-

jesen 1863-ban műtermet rendezett be. Bárfán és Tátrafüreden is volt fényirdája. A felvételeket fénynyomás útján sokszorosította. 1878-ban Budapesten hozta létre az első magyar fototípiai műintézetet. A hazai tájakról több millió képeslapot forgalmazott. Idős korában fokozatosan átadta a vállalkozását a fiainak. Kornél fia neves művészettörténész volt [15].

100 éve

1922. február 28-án született *dr. Gábor Aranka* (†1981) gyógyszerész, *dr. Jancsó Miklós* junior orvosprofesszor felesége. A Szegedi Tudományegyetemen 1945-ben gyógyszerészi, 1947-ben gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. A Szegedi Egyetem Gyógyszertani Intézetében fokozatosan lépett elő a grádicsokon. 1966/67-ben megbízott tanszékvezető volt. 1968-ban a Montreali Egyetem vendég-professzora. 1970–1975 között a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszertani Intézetének docense. 1972-ben elnyerte a biológiai tudomány kandidátusa fokozatot. 1975-ben az Élettani Intézet docense. 1977-ben egyetemi tanárrá nevezték ki. Férjével együtt vettek részt a hisztamin-kutatásban. Kutatási területei az érző idegvégződések farmakológiája, a véralvadás, a neurogén gyulladás és a hőszabályozás mechanizmusa voltak. Kanadában *Claude Bernard-éremmel* tüntették ki 1968-ban [16].

1922. június 22-én halt meg *Clark Simon* (*1865) gyógyszerész, *Clark Ádám* angol mérnöknek, a budai Alagút tervezőjének a fia. A Budapesti Tudományegyetemen 1888-ban szerzett gyógyszerészi oklevelet. Előbb Kisterenye Magyar Korona gyógyszertárának volt a tulajdonosa. Tagja volt a megyei törvényhatóságnak. Budapesten gyógyszertári jogosítványt nyert. Az Aesculap gyógyszertára 1911-ben nyílt meg, amelynek 1917-ig volt a tulajdonosa. Állandóan képezte magát. Kedvence volt a kémia és a botanika. Számos közleménye jelent meg kémiai, gyógynövényismereti és gyógyszerésztörténeti témákról [17].

1922-ben született *Gaskó László* (†1973) gyógyszerész. A Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1952-ben kitűnő eredménnyel szerzett gyógyszerészi oklevelet. A pályáját a Medimpex Külkereskedelmi Vállalatnál kezdte, majd több évig a Kőbányai Gyógyszerárúgyárban működött. Az egyik monori gyógyszertár alkalmazottja volt 1957–1959-ben. A Pest megyei Gyógyszertári Központ újonnan létesült Galenusi Laboratóriumának a vezetője lett 1959-től. Itt számos szabadalmat, újítást nyújtott be. Tökéletesítette az *V. Magyar Gyógyszerkönyv Addenduma* Unguentum glycerini gyár-tástechnológiáját. Felismerte, hogy a víz desztillálásához előbb ioncserére van szükség. Refraktometriás táblázatot, nomogramokat készített több gyógyszeres oldat töménységének a meghatározására. Az aktivitására jellemző volt, hogy a Galenusi Laboratórium 1693-féle gyógyszert gyártott [18].

75 éve

1947. III. 18-án született *dr. Rózsa Zsuzsanna* (†1988) gyógyszerész. A Szegedi Orvostudományi Egyetemen 1971-ben gyógyszerészi, 1973-ban gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. A pályáját az Egyetem Gyógynövény és Drogismereti Intézetében töltötte. Elnyerte 1978-ban a kémiai tudomány kandidátusa, majd 1989-ben (posztumusz) a kémiai tudomány doktora fokozatot. Több tanulmányutat tett (Moszkva, Anglia). A tudományos munkássága a növényi hatóanyagok (alkaloidák, flavonoidok, szeszkviterpének) izolálása és szerkezetvizsgálatára irányult. Tagja volt Szegeden a *dr. Minker Emil* professzor vezette Rutológus Kutató Csoportnak. A Magyar Tudományos Akadémia Alkaloida- és Terpenoid-kémiai Munkabizottsága és a Magyar Kémikusok Egyesülete tagja volt. Számos tudományos közleménye jelent meg a magyar és külföldi folyóiratokban [19].

1947-ben született *dr. Rab Erzsébet* (†1995) gyógyszerész. A Szegedi Orvostudományi Egyetemen 1971-ben gyógyszerészi, 1975-ben gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. A Chinoin Gyógyszergyárban az újabb gyógyszermolekulák farmakológiáját és májvédő hatását vizsgálta. 1975-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben a hazai gyógyszerkészítmények bevezetésével foglalkozott. 1988-tól a Gyógyszerutilizációs Osztály vezetője lett. A denzodiazepinek, a minor analgetikumok, a nemszteroid gyulladásgátlók és az antibiotikumok felhasználásáról több nyelven publikált. Ezzel nemzetközileg is ismerté vált a neve. Részt vett az *Útmutató a gyógyszerkészítmények rendelésére* c. könyv két kiadásának a szerkesztésében. Számos tudományos közleménye jelent meg a szaklapokban [20].

50 éve

1972. január 12-én halt meg *Jankó Gyula junior* (*1903) gyógyszerész. Apja, *Jankó Gyula* senior zsákai Őrangyal gyógyszertárában volt gyakornok. A Pázmány Péter Tudományegyetemen 1928-ban szerzett gyógyszerészi oklevelet. Az alkalmazotti évei után átvette a zsákai gyógyszertár tulajdonlását. A Magyarországi Gyógyszerész Egyesület Bihar megyei kerületének Törpegyógyszerész Érdekvédelmi Egyesületében jelentős munkát végzett. 1943-tól a győri Arany Sas gyógyszertár tulajdonosa. A Győri Gyógyszerész Testület alelnöke. Az államosítás után Nagybácsán volt gyógyszertárvezető, majd a Győri OTI-gyógyszertár alkalmazottja. Feldolgozta a győri 12 gyógyszertár történetét [21].

1972. február 4-én halt meg *dr. Farkas András* (*1909) gyógyszerész. Előbb az orvosi karra készült, de anyagi okból átlépett a gyógyszerészetre. A Pázmány Péter Tudományegyetemen 1947-ben gyógyszerészi, 1950-ben gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. A pályáját az egyetemi Gyógyszerészeti Intézetben töltötte. 1956-ban adjunktus lett, docenssé nevezték ki 1961-ben. 1970-től *dr. Pandula Egon* professzor halála után 9 hónapig vezette az intézetet. Az *V.* és a *VI. Magyar Gyógyszerkönyv* galenusi albizottságának tagja. A Gyógyszerészi propedeutika tárgy előadótanára. Tudományos munkássága a gyógyszertechnológián belül a galenikumok előállítására és vizsgálatára terjedt ki. Több könyve és számos közleménye jelent meg a szaklapokban [22].

1972. március 18-án halt meg *Gergely Miklós* (*1889) gyógyszerész, *dr. Gergely Judith* egyetemi tanár apja. A Budapesti Tudományegyetemen 1914-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet. Hosszabb ideig működött a szegedi Kígyó gyógyszertárban. A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók 1933. évi Vándorgyűlésén a „Törvénytelen gyógyszer-kereskedelem" címmel tartott előadást, melyben rávilágított, hogy az erős hatású gyógyszerek korlátozás nélkül beszerezhetők, ami öngyógyításhoz vezethet, és lehetetlenné teszi a betegek szakszerű orvosi kezelését. 1944 júniusában deportálták. Több koncentrációs tábor foglya volt. 1945. július 3-án visszatért Szegedre, ahol ismét a Kígyó gyógyszertárban dolgozott. 1953-ban elnyerte az *Egészségügy Kiváló Dolgozója* kitüntetést. Gyakran látogatta a tudományos konferenciákat és az előadóüléseket [23].

1972 áprilisában halt meg *Hűvös László* (*1889) gyógyszerész. A Budapesti Tudományegyetemen 1906-ban szerzett gyógyszerészi oklevelet. Gyógyszertári jogosítványt nyert Budapesten, a Garay gyógyszertár tulajdonosa volt 1912-től. 1944. május 4-én visszavonták a jogosítványt, de 1945 végén visszaállították. Fiatal kora óta kedvelte a képzőművészetet, 1909 óta foglalkozott szobrászattal. Münchenben, majd Párizsban *Auguste Rodinnél* tanult. Ettől kezdve számos portrészobra készült, és több alkalommal volt Budapesten tárlata. 1949 tavaszán elhagyta az országot, és New Yorkban telepedett le. Ott is portrékat mintázott, de gyógyszerészi munkát már nem végzett [24].

25 éve

1997. augusztus 7-én halt meg *dr. Mezei Mihály* (*1927) gyógyszerész. A Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1954-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet. Az 1956-os forradalom után elhagyta az országot és Kanadában telepedett le. Az Oregoni Egyetemen 1967-ben PhD-fokozatot szerzett. A Dalhousie Egyetem Gyógyszerészeti Intézetében működött egyetemi tanárként. Tudományos munkássága a liposzómák, a biogyógyszerészet, a farmakokinetika és a bőrgyógyászat körére terjedt ki. Több mint 200 tudományos közlemény, 14 könyvfejezet és 8 szabadalom jellemezte a tudományos tevékenységét. Három kontinens 13 egyetemén kapott vendégprofesszori meghívást. A Kanadai Gyógyszerész Karok Szövetségének elnökeként szolgálta az oktatás és a kutatás ügyét. 1993-ban nyugalomba vonult, de a haláláig professor emeritus-ként működött [25].

1997. augusztus 23-án halt meg *dr. Búzás Géza* (*1904) gyógyszerész. A tanulmányait a Kolozsvári Egyetemen kezdte, majd 1942-ben a Szegedi Egyetemen szerzett gyógyszerészi oklevelet. Részt vett a II. világháborúban 1944-től. A Besztercei Hadikórház teljes felszerelésével Németországba került. A kórház megmentett értékeivel együtt 1947-ben tért haza. Az egyetem Gyógynövényismereti Intézetében töltötte pályáját. Gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett 1958-ban. A tudományos munkássága a növényi

drogok tartalmi meghatározása és a hatásmechanizmusai körére terjedt ki. Biokémiai témáról angolul is értekezett. Egyetemi adjunktusként 1968-ban ment nyugdíjba, de az intézettel még hosszabb ideig kapcsolatban maradt [26].

1997. december 4-én halt meg *dr. Szepesy Angéla* (*1924) gyógyszerész. Apja, *Szepesy Elek* győrszentiváni Angyal gyógyszertárában is dolgozott. A Pázmány Péter Tudományegyetemen 1946-ban gyógyszerészi, 1948-ban gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. Pályáját az egyetemi Gyógyszerészeti Intézetben töltötte, az intézet kémiai osztályának volt a vezetője. 1982-ben egyetemi adjunktusként ment nyugdíjba. A tudományos munkássága az összetett gyógyszerek ellenőrzésére és stabilitásvizsgálatára terjedt ki. Az aszkorbinsav bomlásával és stabilitásával is foglalkozott. Az átlagon felüli nyelvtudásával állandóan olvasta a külföldi folyóiratokat. Ezek újdonságait a gyakorlatokon a hallgatók tudomására hozta. Nemcsak a hallgatók, hanem az intézetben is „Angyalkának" nevezték. Magas követelményeket támasztó, szigorú oktató volt, aki megalkuvást nem ismerve, szolgálta a gyógyszerészetet [27].

Irodalom

1. Zalai K. A magyar gyógyszerészet nagyjai. Budapest: Galenus; 2001; 11. p. – **2.** Zalai K. i. m. 12.p. – **3.** Gyógyszerészet. 1979;23:304-8. – **4.** Gyógyszerészet. 1983;27:175-8. – **5.** Gyógyszerészet. 1985;29:183-6. – **6.** Új Magyar Életrajzi Lexikon. Budapest, VI. kötet; 2007. 295.p. – **7.** Gyógyszeré-szettörténet. 2017;15:22-4. – **8.** Gyógyszerészet. 1995;39:219-20. – **9.** Zalai K. i. m. 71.p. – **10.** Gyógyszerészet. 1989;3:369-72. – **11.** Zalai K. i. m. 102.p. – **12.** Zalai K. i.m. 182.p. – **13.** Péter HM. Az erdélyi magyar gyógyszerészet magyar vonatkozásai. II. kötet. Kolozsvár: EME; 2013; 379-80.p. – **14.** Habermann G. Személyi adattár a szegedi polgárcsaládok történetéhez. Szeged; 1992. 10.p. – **15.** Cs Plank I, Kolta I, Vannai N. Divald Károly fényképész és vegyész üzemcsarnokából. Budapest; 1993. – **16.** Révai Új Lexikon. III. kötet, Szekszárd; 2002. 540.p. – **17.** Gyógyszerészi Közlöny. 1922;38:349-50. – **18.** Gyógyszerészet. 1973;17:317. – **19.** Gyógyszerészet. 1988;32:164. – **20.** Gyógyszerészet. 1995;39,399. – **21.** Győri Életrajzi Lexikon. Győr; 1999. 145-6.p. – **22.** Gyógyszerészet. 1972;16:191-2. – **23.** Gyógyszerészet. 1972;16:237. – **24.** Gyógyszerészettörténet. 2015;13:24-5. – **25.** Gyógyszerészet. 1997;41:578. – **26.** Gyógyszerészet. 1997;41:765. – **27.** Gyógyszerészet. 1998;42:115-6.

Szmodits L: *Reputed Hungarian pharmacist jubilee in 2022.*

1092 Budapest, Hőgyes Endre utca 1.
szmodits.laszlo@t-online.hu

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság 2022. évi szabadon választható továbbképzései

Kedves Kollégák!
Szeretném felhívni figyelmüket a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság 2022. I. féléves továbbképzéseire. Reméljük, hogy ezeket a továbbképzéseket már személyes jelenléttel fogjuk tudni megtartani. Ha az újabb veszélyhelyzeti intézkedések miatt személyes jelenléttel nem tarthatunk továbbképzést, akkor online formában fogjuk lebonyolítani.
A továbbképzéseink továbbra is kedvezményesen érhetők el, MGYT tagoknak 14 500 forintot és 500 HUF pontjóváírási díjat kell fizetni. Az MGYT tagsággal nem rendelkezőknek a részvételi díj 20 000 HUF és 500 HUF pontjóváírási díj. Mivel a kedvezményes részvételi díj az újonnan belépőkre is érvényes, érdemes belépni az MGYT-be, mivel már egyetlen továbbképzésen való részvétellel megtérül a befizetett tagdíj.
Mindegyik továbbképzésünket akkreditáltuk szakasszisztenseknek is, számukra a továbbképzés díja: MGYT társult tagként 4500 forint, a nem társult tagoknak pedig 8000 forint. Az éves társult tagsági díj (1800 forint) a helyszínen és online is befizethető, a belépési nyilatkozat a honlapon megtalálható: www.mgyt.hu.
Szeretném felhívni az Önök figyelmét, hogy ebben a félévben sok fiatal lelkes, a közforgalomban is dolgozó kolléga tart előadást, többen közülük a Társaság Ifjúsági Bizottságának a tagjai. Kérjük, hogy támogassák előadóinkat azzal, hogy meghallgatják őket.

Várjuk Önöket a továbbképzéseken!

Üdvözlettel:
Prof. Bácskay Ildikó
MGYT Oktatási és továbbképzési titkár

2022. I. félévi továbbképzések

Időpont	Helyszíne	Továbbképzés címe	Előadó	Előadáscím
2022. január 1. – augusztus 31.	**E-learning**	**Innovatív, modern tudományos ismeretek**	*Dr. Háznagy Márton Benedek*	Ekdiszteroidok alkalmazása, gyógyászati jelentőségük és jövőbeni lehetőségeik
			Dr. Balogh György Tibor	Új megoldások a gyógyszermetabolizmus vizsgálatában
			Dr. Bakai-Bereczki Ilona	Antivirális és antibakteriális hatású glikopeptid antibiotikum származékok tervezése és szintézise
			Dr. Minorics Renáta	Újabb fogamzásgátló készítmények farmakológiája
2022. február 19.	**Debrecen**	**Korszerű gyógyszerészi ismeretek**	*Dr. Varga Eszter*	Gyógyszerészi gondozás a babatervezéstől a szoptatási időszak végéig
Moderátor: *Prof. Bácskay Ildikó*			*Dr. Tóth Erzsébet*	Laktóz érzékenyek gyógyszerészi gondozása
			Dr. Vasvári Gábor	Sportoló a patikában, étrendkiegészítők, tápszerek, gyógyszerek és dopping
			Dr. Katona Gábor	Lipid nanorészecskék terápiás alkalmazása, vakcinafejlesztés

Időpont	Helyszíne	Továbbképzés címe	Előadó	Előadáscím
2022. március 5.	**Budapest**	**Korszerű gyógyszerészi ismeretek**	*Prof. Bagdy György*	Új támadáspontú hatékony gyógyszerek a migrén kezelésében: CGRP antagonisták és monoklonális antitestek
Moderátor: *Dr. Takács Gézáné*			*Dr. Papp Noémi*	Alvászavart okozó gyógyszerek
			Dr. Csupor Dezső	A kender gyógyhatásai a legfrissebb tudományos eredmények tükrében
			Dr. Lázár József	Parenterális liposzómás készítmények formulálása
2022. április 2.	**Szeged**	**Korszerű gyógyszerészi ismeretek**	*Dr. Ambrus Rita*	Nanotechnológiai fejlesztések szerepe a fájdalomcsillapítás, mozgásszervi betegségek korszerű terápiájában
Moderátor: *Dr. Csupor Dezső*			*Dr. Laczkovich Orsolya*	Inkompatibilitások a gyógyszerkészítés során
			Dr. Horváth Györgyi	Nozokomiális fertőzések és illóolajok: kihívás vagy lehetőség
			Prof. Zupkó István	Újabb farmakológiai lehetőségek a fájdalom csillapítására
2022. május 21.	**Pécs**	**Korszerű és klasszikus gyógyszerészi ismeretek**	*Dr. Langer András*	Betegre szabott gyógyszerosztás (21. századi technológiával a betegbiztonságért)
			Dr. Farkas Ágnes	Apiterápia napjainkban. A méz és más méhészeti termékek szerepe az egészségmegőrzésben
			Dr. Pál Szilárd	Biotechnológiai oltóanyagok gyógyszertechnológiai vonatkozásai
			Dr. Katona Gábor	Lipid nanohordozók a gyógyszeres terápiában: új lehetőségek a célzott hatóanyag bevitel és vakcinafejlesztés terén
2022. június 4.	**Békéscsaba**	**Korszerű gyógyszerészi ismeretek 1.**	*Dr. Fenyvesi Ferenc*	RNS terapeutikumok: egy új remény
			Dr. Gampe Nóra	Növényi hatóanyagok a kozmetikumokban
			Dr. Márk László	Miért ne féljünk a lipidcsökkentéstől?
			Dr. Taybani Zoltán Jamal	Új szemlélet a 2-es típusú diabetes mellitus inzulinkezelésében
2022. június 25.	**Budapest**	**Korszerű gyógyszerészi ismeretek**	*Dr. Marosi Attila*	Fertőtlenítésre alkalmazható szerek csoportjai és főbb képviselői-mikróbaellenes hatások és egyéb érdekes tulajdonságok
			Dr. Uhljar Luca	A sebkezelés jövője avagy antibiotikum-tartalmú nanoszálak fejlesztése
			Dr. Kristó Katalin	Bioadhezív film, mint gyógyszerforma alkalmazhatósága
			Dr. Tábi Tamás	Gombás fertőzések kezelése

Jelentkezés: mgyt.hu

Rédei Dóra

Cickafark
– az Év Gyógynövénye 2022-ben

Az MGYT Gyógynövény Szakosztály kezdeményezésére minden évben titkos szavazás útján megválasztásra kerül az év gyógynövénye. Ennek célja egyrészt a laikusok gyógynövények iránti érdeklődésének felkeltése, másrészt mind több fitoterápiával kapcsolatos hiteles információ széles körű terjesztése. Idén számos jelölt közül a közönséges cickafark nyerte el az év gyógynövénye címet.

A közönséges cickafark (*Achillea millefolium* L.) (**1. ábra**) Nyugat-Európában nedvesebb élőhelyeken élő, nálunk elvétve előforduló cickafark faj, amelynek virágos hajtását (Millefolii herba) alkalmazzák. Magyarországon a szárazabb élőhelyeken lépten nyomon megtalálható mezei cickafark [*Achillea collina* (Becker ex Rchb.f.) Heimerl] (**2. ábra**) szolgáltat kiváló minőségű drogot. A gyógyszerkönyv előírásainak (legalább 2 ml/kg illóolaj-tartalom és legalább 0,02%, kamazulénben kifejezett proazuléntartalom) megfelelő hazai cickafark drogok botanikailag nagyrészt mezei cickafark eredetűek.

1. ábra A közönséges cickafark *Achillea millefolium* L. herbáriumi lapja (Debreceni Egyetem, TTK, Növénytani Tanszék, Soó Rezső Herbárium)

2. ábra A mezei cickafark (*Achillea collina* [Becker ex Rchb.f.] Heimerl) (fotó: *Molnár V. Attila*)

Az *Achillea* nemzetség nevét a trójai háború görög hőséről, *Achilleszről* kapta, aki a monda szerint csatában szerzett sebeit cickafarkkal gyógyította. A *millefolium* (ezerlevelűfű) elnevezés a jellegzetes, többszörösen szeldelt levelekre utal. A magyar cickafark elnevezés alapja a növény leveleinek a macs-

ka farkához való hasonlósága. Keserűanyagainak köszönhetően likőrökhöz, egyes országokban a sörök készítésénél is felhasználják a növényt.

A cickafark virágos hajtása elsősorban koleretikus, antibakteriális, adsztringens és spazmolitikus hatással rendelkezik. A belőle készült teát és más belsőleg alkalmazandó készítményeket simaizomgörccsel járó diszpepsziás panaszok, flatulencia enyhítésére és étvágyjavítóként alkalmazzák. Használható továbbá a menstruációval összefüggő alhasi görcsök esetén is. Külsőleg felületi sebek gyógyítására, ülőfürdőként női kismedencei gyulladások kiegészítő kezelésére is javasolják.

Állatkísérletekben bizonyították a cickafark vizes kivonatának, valamint az illóolaj azulén típusú komponenseinek helyi gyulladáscsökkentő hatását. A növény flavonoidokat tartalmazó kivonata simaizomgörcs-oldó aktivitással rendelkezik, de feltehetően egyes szeszkviterpének is szerepet játszhatnak ezen hatás kialakulásában. *In vitro* vizsgálatok során a cickafark alkoholos kivonata több baktériumtörzs ellen hatásos volt. Antimikróbás hatása illóolaj, szeszkviterpén és poliacetilén tartalmával van összefüggésben. A növény kivonatának poláros frakciója, azon belül is különösen az apigenin és a luteolin *in vitro* ösztrogénreceptor-affinitást mutatott.

A Millefolii herba belsőleges alkalmazásának hatásosságát nem támasztják alá modern humán vizsgálatok, azonban több évszázados tradicionális felhasználása, tartalomanyagai és preklinikai tesztekben mért aktivitása megfelelő alapot nyújt gyógyászati felhasználásának. Külsőleg alkalmazva gyulladáscsökkentő és sebgyógyító hatását klinikai adatok is alátámasztják. Magyarországon évtizedek óta gyógyszerként van forgalomban egy cickafarkolajat tartalmazó kenőcs, amelynek hatásossága és biztonságossága megfelelően igazolt.

A cickafark egyeseknél allergizáló hatással rendelkezik; ha ismert más Asteraceae családba tartozó növényekkel szembeni túlérzékenység, akkor a keresztallergia kialakulásának veszélye miatt alkalmazása kerülendő.

Rédei D: *Common yarrow (Achillea millefolium L.) – Medicinal Plant of the Year in 2022*

Szegedi Tudományegyetem, Farmakognóziai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös utca 6.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Formulae Normales VIII.

Kérdések és válaszok I.

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) kiemelten fontosnak tartja a gyakorló gyógyszerészek megfelelő szintű tájékoztatását. A FoNo VIII. kiadásának 2021. július 7-ei hatálybalépésétől kezdődően gyakorló gyógyszerészek számos elvi és gyakorlati kérdéssel keresték meg az Intézetet. Ezekből a kérdésekből és a hozzájuk kapcsolódó válaszokból adunk közre egy válogatást, amely a FoNo változásaiban történő eligazodást segíti. Az összeállítás egy Q&A sorozat első két része, amelyet korábban a gyógyszertárakba is elküldött az OGYÉI. A sorozat folytatása a *Gyógyszerészet* további lapszámaiban jelenik meg.

1. Miért volt szükség a szemcseppek steril szűrésének bevezetésére?

Az *Európai Gyógyszerkönyv*, illetve az erre épülő jelenleg hatályos *Magyar Gyógyszerkönyv* VIII. kiadása minden szemészeti készítményre vonatkozóan kötelezően *előírja* a sterilitást (ld. *Szemészeti készítmények, Ophthalmica 1163.,* Ph. Hg. VIII.). A magisztrálisan előállított szemcseppekkel és szemkenőcsökkel szemben is ez a követelmény, ezért már nem elég szemészeti készítmények elkészítésekor az aszeptikus körülmények biztosítása (ld. *Magyar Gyógyszerkönyv* VII. kiadásának rendelkezései) a gyógyszertárakban.

A FoNo VIII. szerkesztése során ezt a szemléletbeli és szabályozási változást figyelembe kellett venni, ezért kötelező érvénnyel bevezetésre került a számos külföldi országban már alkalmazott eljárás, a gyógyszertári körülmények között is elvégezhető membránszűrés, amelynek alapelve – más sterilezési módszerekkel ellentétben – nem az inaktiválás, hanem a mikroorganizmusok eltávolítása a készítményből.

2. Közforgalmú gyógyszertárakban a szemcseppek steril szűréséhez milyen típusú membránszűrők alkalmazása megfelelő?

Magisztrális szemészeti készítmények készítéséhez az ideális szűrőparaméterek:

– egyszer használatos, steril;
– 0,20–0,22 µm pórusátmérő;
– 25–33 mm szűrőátmérő (nagyobb mennyiség laborálása esetén 50 mm-es átmérő is lehet);
– poliéter-szulfon (PES) típusú membrán.

3. Miért csak a 0,20–0,22 µm pórusátmérőjű poliéter-szulfon (PES) anyagú membrán használható a magisztrálisan elkészített szemcseppek steril szűréséhez?

A membránszűrő típusok közül a poliéter-szulfon (PES) anyagú használható a FoNo VIII. szemészeti készítményei esetében kompatibilitási problémák felmerülése nélkül. Ugyan a 0,20–0,22 µm-es pórusátmérő csak baktériumszűrő és nem vírusszűrő tulajdonságú, azonban sokkal kisebb átmérő nem javasolható, mert az már nagymértékben megnehezítené a sterilezni kívánt oldat membránszűrőn való, kézi erővel történő átjuttatását. A szűrő átmérője a szűrendő oldat térfogatával van összefüggésben. Magisztrális szemcseppekhez 25–33 mm szűrőátmérő az ideális mérettartomány, mert így nem szükséges nagy mennyiségű oldattal nedvesíteni és kondicionálni a szűrőt, de akár 100 ml készítmény sterilezésére is alkalmas.

Szemcseppek steril szűrésével kapcsolatban pontos leírás található a FoNo VIII. *Technológiai vezérfonal/ Szemészeti készítmények* fejezetében[2].

4. Mi a buborékpont-teszt?

A buborékpont-teszt a membránszűrés utolsó lépése, egy rutin ellenőrző membránintegritás-vizsgálat. Az ellenőrzés gyógyszerkönyvi követelmény (ld. *5.1.1 Steril készítmények előállításának módszerei*, Ph.

[2]https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/2021_eFoNoVIII/3_2_4_Szemeszeti_keszitmenyek.pdf

Hg. VIII.), amelynek egyik lehetősége az OGYÉI Laboratórium által meghatározott lépésekből álló, patikai körülmények közt is kivitelezhető buborékpont-teszt. A teszt lépéseinek és értékelésének pontos leírása szintén megtalálható a FoNo VIII. *Technológiai vezérfonal* részében.

5. Található-e valamilyen segítség – ha igen, akkor hol – a steril szűrés és a buborékpont-teszt elvégzéséhez?

A FoNo VIII. Teljes kiadás és a FoNo VIII. Gyógyszerészi kiadás elektronikus változatának[3] végén megtalálható a szemészeti készítmények előállításához kapcsolódó, „*steril szűrés*" és „*buborékpont-teszt*" kivitelezését bemutató videósegédlet.

6. Száraz szem szindróma kezelésére milyen új műkönny összetételek vannak a FoNo VIII-ban?

Az *Oculogutta viscosa FoNo VIII.* és az *Oculogutta viscosa cum hydroxyethylcelluloso FoNo VIII.* nevű készítmények kerültek felvételre az új kötetbe. Az *Oculogutta viscosa FoNo VIII.* povidonum K30-at tartalmaz mukomimetikus ágensként. Az *Oculogutta viscosa cum hydroxyethylcelluloso FoNo VIII.* szemcsepp esetében az *Oculogutta viscosa FoNo VI.* összetétele lett optimalizálva új tartósítószerrel és új pufferrendszerrel a megfelelő pH elérése érdekében. Mindkét műkönny steril szűrési eljárással elkészíthető, tartósításuk a higany tartalmú tiomerzál helyett cetrimiddel történik, fagyasztva tárolásuk azonban nem megengedett.

[3] https://ogyei.gov.hu/fono

Az *Oculogutta carbomerae FoNo VII.* és az *Oculogutta viscosa FoNo VII.* összetételek nem lettek átvéve az új kötetbe.

7. Az Ophthalmia neonatorum kezelésére milyen új összetételű szemészeti készítmények kerültek be a FoNo VIII-ba?

Az ophthalmia neonatorum megelőzésre szolgáló ezüsttartalmú *Oculogutta neonatorum FoNo VII.* készítmény hatóanyagával (argenti acetas) korábban több probléma is adódott, ezért a cikkelyt az OGYÉI Labor átdolgozta és az ezüst-acetát ezüst-nitráttal lett helyettesítve (*Oculogutta neonatorum FoNo VIII.*). Nagyon fontos a receptúra kapcsán a bemérési sorrend betartása az ezüst-acetát kiválásának elkerülése érdekében. Bár a szemcsepp összetétele optimalizált és többszörösen ellenőrzött, használata okozhat irritációt az alapanyagok tulajdonságai miatt.

Az újszülöttek részére emellett új antiszeptikus készítményre is szükség volt, mivel az ezüst-tartalmú szemcseppek a *Neisseria gonorrhoeae*-val szemben hatékonyak, de *Chlamydia trachomatis* ellen – a szakirodalom alapján – nem hatásosak. A fentiek miatt került bele a FoNo VIII-ba az *Oculogutta povidoni iodinati 2,5%* szemcsepp, mely szélesebb spekrumú és *Chlamydia trachomatis* ellen is hatékony. Az összetételben szereplő povidon-jód 2,5% koncentráció biztosítja a megfelelő hatásosságot, és a mellékhatások gyakoriságának alacsony szintjét (0,4-5%).

Formulae Normales Edition 8th – Questions and Answers, part I.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Formulae Normales VIII.

Kérdések és válaszok II.

1. Hogyan változik a bórsav és a bórax magisztrális készítményekben történő alkalmazhatósága? (szemcseppek, gyermek popsikenőcsök, egyéb bőrgyógyászati és nőgyógyászati készítmények)

A bórsav és a bórax gyógyszeranyagokból belsőleges, illetve szájnyálkahártya kezelésére szolgáló magisztrális gyógyszer nem készíthető. Külsőleges alkalmazhatóságuk a következő korlátozások mellett marad meg:

- 2 éves kor alatt, terhesség és szoptatás időszakában csak szemészeti készítmények segédanyagaként alkalmazhatók;
- nagy kiterjedésű vagy sérült bőrfelületen nem alkalmazhatók;
- intravaginális felhasználás:
  - várandós és szoptató nőknek nem rendelhetők;
  - termékenységi korban lévő nők esetében alkalmazásuk nem ajánlott;
  - nem várandós és nem szoptató nőknek rekurrens candida fertőzés okozta vaginitis kezelésére a kezelőorvos a haszon-kockázat gondos mérlegelésével rendelheti;
  - használatuk idején, és az azt követő legalább 2 hétben biztonságos fogamzásgátlás alkalmazása javasolt;
  - a bórsav – az intravaginális alkalmazásra vonatkozó korlátozások betartásával – legfeljebb napi egyszeri 600 mg adagban rendelhető;
  - a bórsav és bórax együttes adagja nem haladhatja meg a napi egyszeri 105 mg bórnak megfelelő adagot.

2. Mi indokolja ezeket a változásokat?

A bórsav ép bőrfelületről csak korlátozottan, hámhiányos területről, azonban jól felszívódik. Gyulladt, vagy sérült bőrfelszínről ismételten alkalmazva akár mérgező mennyiség is abszorbeálódhat. (A bóraxról csak korlátozott adatok érhetők el.)

Az irritált bőrről való fokozott felszívódás, a nagy felületen történő esetleges alkalmazás és a potenciálisan súlyos mellékhatások (szisztémás toxicitáson túl reprodukciót károsító, utódkárosító hatás; ld. European Medicines Agency (EMA) által kiadott útmutatók [1,2]) miatt vált szükségessé a bórtartalmú FoNo VII. készítmények értékelése, illetve a pozitív listán az egyedi magisztrális készítményekre is vonatkozó előírások és határértékek feltüntetése. Mindehhez az új irányelvekben szereplő információkat és dózisokat vette figyelembe az Intézet.

Az EMA útmutató bórra vonatkozó határértékei; a biztonságos legnagyobb napi adagok életkor szerint az **I. táblázatban** szerepelnek.

3. Melyek a konkrét FoNo változások?

Az 1. és 2. pontban leírtak alapján változtak a *Formulae Normales* készítményei:

a) Nagy felületen történő kezelés veszélye, a magas koncentráció, illetve a csecsemőkre, kisgyermekekre vagy szoptató nőkre vonatkozó javallat miatt a FoNo VIII-ba felvételre nem került bórsav/bórax tartalmú készítmények:
   - *Globulus glycerrini boraxati*
   - *Oleum borizinci*
   - *Solutio castellani*
   - *Solutio castellani sine fuchsino*
   - *Solutio castellani sine resorcino*

I. táblázat Az EMA útmutatójának bórra vonatkozó határértékei

Életkor	Bór	Bórsav (1 mg bór megfelel 5,7 mg bórsavnak)	Bórax (1 mg bór megfelel 8,8 mg bóraxnak)
2 év	1 mg/nap	5,7 mg/nap	8,8 mg/nap
12 év	3 mg/nap	17 mg/nap	26,5 mg/nap
18 év	7 mg/nap	40 mg/nap	62 mg/nap
18 év felett	10 mg/nap	57 mg/nap	88 mg/nap

- *Solutio contra rhagades mamillae*
- *Unguentum ad vulnera*
- *Unguentum antiphlogisticum pro infante*
- *Unguentum boraxatum cum aqua calcis*
- *Unguentum contra rhagades mamillae*
- *Unguentum neonatorum*
- *Unguentum triplex*

b) Bór-vegyület törlése a készítményből:
- *Pasta antirheumatica*
- *Sparsorium antimycoticum*
- *Suspensio siccans*
- *Unguentum antiphlogisticum pro infante* (→ *Unguentum dermatoprotectivum pro infante*)

c) Dózisváltozás:
- *Solutio acidi borici 2%* (200 g → 30 g)
- *Unguentum boraxatum* (50 g → 25 g)
- *Vaselinum acidi borici* (30 g → 20 g)

d) Kiadhatóság változás (vényköteles):
- *Pasta boraxata*
- *Unguentum boraxatum*

4. A változás milyen rendelkezésben fog megjelenni és mikortól lesz alkalmazandó?

Az OGYÉI honlapján a FoNo VII./FoNo VIII. átfedési időszak végén (2022. február) pozitív lista változás várható új MAG közlemény formájában (Aktuális pozitív lista: https://ogyei.gov.hu/pozitiv_lista). Ekkor kerülnek a listára az 1. pontban összefoglalt felhasználásra vonatkozó előírások és az EMA útmutatóban szereplő dózisok.

5. Jelenthet-e kockázatot bórsav/bórax tartalmú szemcsepp?

Szemészeti készítményekben segédanyagként alkalmazzák a bórsavat és a bóraxot, Magyarországon számos forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező szemcseppben is megtalálhatók. A szemészeti készítményekben a bórsav-bórax puffer alkalmazása a kis koncentráció miatt nem jelent kockázatot.

Dózisszámolási példa

A magisztrális összetételek esetében a készítést megelőzően elvégzendő dózisszámolást az alábbi egyszerű példával szemléltetjük. A következő vényelőiratot 2010-ben született (12 éves) betegnek írták fel:

Rp.
Boracis gta 3,0
Ung. „Szteroid" 1 mg/g (gyári készítmény*) gta 15,0*
Ung. hydrophil. nonionici ad gta 100,0
M.f.: unguentum
D.S: Napi 2x, tünetekre

A dózisszámolás lépései a példaként szereplő összetétel esetében:

1. Bórvegyület biztonságos legnagyobb napi adagja: Első lépésként megnézzük a bórax biztonságos legnagyobb napi adagját 12 évesek számára, ami 26,5 mg/nap. (Ez az adat az aktuális pozitív lista részét képezi majd, jelenleg az **I. táblázatból** leolvasható.)

2. Egyedi magisztrális készítmény bórvegyület-koncentrációja: Az elkészítendő egyedi magisztrális készítmény 1 grammja 0,03 gramm bóraxot tartalmaz, vagyis 30 mg/g a bórax koncentrációja a kenőcsben.

3. Egyszeri adag bórvegyület-tartalma: Az egyszeri adag bórvegyület tartalmának kiszámításához meg kell becsülni a felvitelhez várhatóan alkalmazott készítmény mennyiségét. Mivel a bórsav- és a bóraxtartalmú összetételek csak enyhe antimikotikus és antibakteriális terápiás indikációval rendelkeznek, így általában alkalmazásuk kis mennyiségben, kis felületen javasolt. Ebből kiindulva kis bőrfelület (kb. egy tenyérnyi) egyszeri kezelése során, vékony felvitel esetén a kenőcsből elegendő egy borsónyi mennyiség, ami kb. 0,3 g kenőcsnek felel meg. A példában szereplő egyedi receptúra 0,3 grammja 9 mg bóraxot tartalmaz.

4. Napi adag bórvegyület-tartalma és értékelés: Esetünkben a szignatúra napi kétszeri alkalmazást rendel. Ennek megfelelően, kis bőrfelület kezelése esetén tehát 18 mg (2x9 mg) bóraxot tartalmaz a példaként szereplő készítmény napi dózisa, ami nem lépi át a 26,5 mg megengedett határértéket, vagyis az összetétel változtatás nélkül elkészíthető. Ha a becsült napi adag bórtartalma – a kezelt testfelület és/vagy a bórkoncentráció miatt – túllépi a megengedett határértéket, abban az esetben a bórvegyület bemérendő mennyiségének megfelelő csökkentésével elkészíthető a készítmény. Esetenként az orvossal történő konzultáció is szükséges lehet.

5. A készítmény biztonságos legnagyobb napi adagja: Mivel a bórax biztonságos legnagyobb napi adagja 12 évesek számára 26,5 mg/nap, így az elkészítendő 30 mg/g bóraxkoncentrációjú egyedi magisztrális készítményből egy nap maximum 0,88 g alkalmazható. Ez nagyjából 3 borsónyi mennyiségnek feleltethető meg. Erre érdemes felhívni a beteg figyelmét, akár a szignatúrán feltüntetve ezt az információt.

6. Mi lesz a sorsa a *Unguentum antiphlogisticum pro infante* készítménynek?

Az *Unguentum antiphlogisticum pro infante FoNo VII.* készítmény összetétele, neve és javallata is megváltozik. A bórmentes cikkely, az *Unguentum dermatoprotectivum pro infante FoNo VIII.* hatóanyagai a cink-oxid és a csukamájolaj. A javallat *„gyermekek bőrgyulladásának kezeléséről” „pelenka dermatitis megelőzésére”* változik. Az OGYÉI laboratórium elvégezte a készítmény elkészíthetőségi és stabilitási vizsgálatát, amely alapján a felhasználhatósági idő a korábbi cikkelyhez hasonlóan 3 hónap marad.

7. Mi a teendője a gyógyszerésznek, amikor bórsav vagy bórax tartalmú magisztrális készítményt rendel az orvos?

A különböző korcsoportoknál meghatározott biztonságos legnagyobb napi adag nemcsak a FoNo készítményeket érinti. Az egyedi magisztrális összetételek esetében az erős hatású szerekhez hasonlóan mind a bórsav, mind a bórax vonatkozásában a gyógyszerésznek dózisszámolást *(ld. Dózisszámolási példa)* kell végeznie a készítést megelőzően.

Irodalom

1. Boric acid and borate used as excipients. (2017.10.09) EMA/CHMP/765436/2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/boric-acid-borate-used-excipients-report-published-support-questions-answers-boric-acid-borates-used_en.pdf – **2.** Questions and Answers on boric acid and borates used as excipients in medicinal products for human use. (2017.10.09.) EMA/CHMP/619104/2013). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-boric-acid-borates-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf

Formulae Normales Edition 8th – Questions and Answers, part II.

A Társaság és a szakmai-tudományos élet hírei

ÚJ KÉPZÉSI ÉS KIMENETI KÖVETELMÉNYRENDSZER A GYÓGYSZERÉSZKÉPZÉSBEN

Az Innovációs és Technológiai Minisztérium 2022. január 3-án tette közzé *„A felsőoktatási szakképzések, az alap- és mesterképzések, valamint hitéleti képzések képzési és kimeneti követelményei”* című dokumentumot. A dokumentum része a gyógyszerészképzésre vonatkozó követelményrendszer (KKK) is. Az új KKK a négy gyógyszerésztudományi kar, az Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság és a Magyar Gyógyszerészi Kamara közös munkájaként, konszenzusos előterjesztésként készült, amelyet az Innovációs és Technológiai Minisztérium is befogadott. Az új KKK jelentős előrelépés a gyógyszerészképzés területén: egyszerre jeleníti meg a gyógyszerészképzés „akadémiai” és „gyakorlati” szempontjait, valamint az általános követelmények mellett az egyes gyógyszerészi szakterületekhez kapcsolódó elvárásokat. Az új gyógyszerészi KKK-t lapunk következő számában ismertetjük.

(forrás: mgyk.hu)

25 ÉVE GONDOSKODNAK A BIZTONSÁGOS GYÓGYSZERELLÁTÁSRÓL

Ünneplésre gyűltek össze a hazai gyógyszer-ellátásban érintett cégek és szervezetek képviselői november elején a Magyar Tudományos Akadémia épületében: 25 évvel ezelőtt alapították meg a Gyógyszer-Nagykereskedők Szövetségét (GYNSZ), amely a kezdetektől fogva képviseli hazánkat az Európai Gyógyszer-nagykereskedők Szövetségében, a GIRP-ben is. A GYNSZ-t 21 cég alapította, a piaci átalakulások után ma nyolc szervezet alkotja (Bellis Egészségtár Kft., Csanád Pharma Kft., EUROMEDIC-PHARMA Zrt., Hungaropharma Zrt., Pharmaroad Kft., PHOENIX Pharma Zrt., Viridis Pharma Kft., W-Pharma Kft.) A 8 tagvállalat együtt a hazai gyógyszerforgalom 95 százalékát szállítja a kórházak és a gyógyszertárak számára; 34 logisztikai központból 55 milliárd forintos átlagos árukészlettel biztosítják az ország gyógyszerellátását; a tagvállalatok 2300 munkatársat foglalkoztatnak; 450 gyártó termékeit készletezik, ez 15 000 féle készítményt jelent; naponta 2-3 alkalommal is szállítanak árut a megrendelőknek, a készítmények 2,5 órán belül megérkeznek a gyógyszertárba, kórházba; 325 millió doboz gyógyszert szállítanak ki a tagvállalatok évente Magyarországon; a gépkocsivezetők 100 000 kilométert tesznek meg naponta a raktáraktól a megrendelőkig; 338 tonna lejárt vagy fel nem használt gyógyszert gyűjtöttek be a tagvállalatok 2020-ban.

Feller Antal, a Szövetség elnöke, egyben a Hungaropharma Zrt. vezérigazgatója köszöntő beszédében elmondta, a 25 éves időszakot két részre lehet felosztani: az első 23 év a „szokásos üzletmeneté” volt, amelyet a pandémia addig nem tapasztalt kihívása követett. A nagykereskedők azonban kiválóan teljesítettek az éles stressztesztben – így fogalmazott *Bodrogi József* egészségügyi közgazdász. Mára pedig a gyógyszeripar lett az egészségipar legmarkánsabb zászlóshajója. A hazai gyógyszer-nagykereskedelem a gyógyszerellátás kulcsfontosságú és összetett feladatkörrel bíró szereplője – emelte ki megnyitójában *Lengyel Györgyi*, egészséggazdaságért felelős miniszteri biztos.

Ahogy az *Kaló Tamás* alelnök, a PHOENIX Pharma Zrt. vezérigazgatója, és Feller Antal közös előadásában elhangzott, a nagykereskedők az elsődleges szolgáltatások, tehát a gyógyszerek disztribúcióján túl kötelező másodlagos feladatokat is (pl. hamisítás elleni küzdelem) is ellátnak, a harmadik szinten pedig hozzáadott értéket teremtő szolgáltatásokat nyújtanak partnereik számára. A gyógyszer-nagykereskedő szerepe különleges, hiszen összekapcsolja az ágazat különböző szereplőit: a gyártókat, a gyógyszertárakat és a hatóságokat. Összeköti a jelen valós igényeit a jövő elvárásaival. Az egyszerre több dimenzióban zajló párbeszéd lehetővé teszi a térbeli és időbeli távolságok áthidalását, és azt, hogy az ország minden egyes gyógyszertára, minden egyes kórháza – függetlenül attól, hogy földrajzilag hol helyezkedik el – hozzájusson a megfelelő minőségű, biztonságos gyógyszerellátáshoz. A biztonság mellett a legfontosabb cél a hatékony, a környezetvédelmi szempontoknak is megfelelő működési keret megteremtése. Az elmúlt negyedszázadban kiderült, hogy a gyógyszertári, illetve kórházi igények pontos és gyors kielégítése, valamint a karbonlábnyom minimalizálása jól összeegyeztethető célok.

A gyógyszer-nagykereskedelem alapvető jövedelme-

zősége teremti meg a fejlesztések alapját. Ennek egyik forrása a nagykereskedelmi árrés, amely az utóbbi években folyamatosan csökken. Hasonlóan csökken az a forrás is, amit a piacnövekedési trendek biztosítanak, tehát összességében elmondható, hogy a nagykereskedelem gazdálkodási körülményei nem alakulnak jól. Ebben a helyzetben a nagykereskedő a költségszerkezetét optimalizálja, valamint olyan szolgáltatásokat vezet be a gyártók és a vevők számára egyaránt, amelyekkel erősíti partnerei versenyképességét.

Bodrogi József szerint a virtuális tőzsdén nagyot emelkedett a gyógyszer-nagykereskedők árfolyama – azaz a járvány is megmutatta, hogy mekkora szükség van az általuk nyújtott szolgáltatásokra, a stabilitásra és az innovativitásra. *Bernd Grabner*, az Európai Gyógyszer-nagykereskedők Szövetsége (*European Healthcare Distribution Association, Groupement International de la Répartition Pharmaceutique*, GIRP) elnöke előadásában rámutatott, hogy a koronavírus-vakcinák disztribúciója az EU-t alkotó országok többségében a nagykereskedők feladata, több helyen, így hazánkban is száz százalékban az ő segítségükkel jutnak el az életmentő vakcinák az oltópontokra. Mivel egyelőre még nem látjuk a pandémia végét, a nagykereskedőknek továbbra is oroszlánrészt kell vállalniuk az egyéni védőeszközökkel való ellátásban is.

Szentiványi Mátyás, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet főigazgatója bemutatta az OGYÉI mint a gyógyszerellátás teljes vertikumát felügyelő hatóság elvárásait a nagykereskedők irányában. Beszélt többek között a gyógyszervisszahívás rendszerének működtetéséről, a szerializációról, az inspekciós tapasztalatokról, valamint a nagykereskedők és a hatóság együttműködéséről a gyógyszer hamisítás területén. Köszönetét fejezte ki a szektor vállalatainak és hangsúlyozta, hogy a gyógyszer-nagykereskedelem a magyar gyógyszerbiztonság legfontosabb oszlopa – a zárt forgalmazási csatornán keresztül Magyarországon nem került hamis gyógyszer a felhasználókhoz.

A hiánycikkek egyre nagyobb száma és a hiány fennállásának növekvő időtartama a nagykereskedőket eddig is cselekvésre késztette. Feller Antal ezt az egyik legfontosabb problémaként értékelte, amelyre európai szinten a GIRP és az EU illetékes szervei segítségével is keresik a válaszokat. A terápiabiztonság és a hatékony gyógyítás szempontjából is fontos rátalálni a megoldásra, amelyben a digitalizáció, az adatok elemzése, azaz a *big data* felhasználása is szerepet fog kapni – erre már Bodrogi József egészségügyi közgazdász mutatott rá, aki szerint nagy előnyt jelent, hogy nálunk egybiztosítós rendszer és kisszámú, de az európai színvonalba tartozó gyógyszer-nagykereskedő működik.

Bogsch Erik, a Richter Gedeon Nyrt. igazgatóságának elnöke arról beszélt, hogy a privatizáció egyértelmű siker volt a hazai gyógyszeriparban, beleértve természetesen a nagykereskedelmet is. Az ellátásbiztonság kiemelkedő, a legális forgalmazási csatornákba eddig még nem került be hamis gyógyszer, és a szektor digitalizációja is megelőzi a legtöbb hazai iparágét. Többek között ennek, valamint a nagykereskedők stabil pénzügyi hátterének és felelős gazdálkodásának is köszönhető, hogy a koronavírus-járvány alatt mindvégig folyamatos volt és napjainkban is zavartalan a gyógyszerellátás, miközben voltak olyan időszakok, amikor a szokásos forgalom négyszeresét kellett kiszállítani a kórházakba és patikákba.

A konferencia részeként megtartott kerekasztal-beszélgetésen elhangzott, hogy mindez a tudatos, jövőbe tekintő fejlesztéseknek köszönhető. Ez teszi lehetővé többek között, hogy a nagykereskedők az ország vakcinaellátásában kulcsszerepet töltenek be. Nem meglepő tehát, hogy a modern gyógyszer-nagykereskedelem mára az egészségügyi ellátórendszer szerves részévé vált: nélküle elképzelhetetlen a jól működő, hatékony gyógyítás. Vagy inkább megelőzés, mint ahogy azt a beszélgetés több résztvevője is kifejtette: erre jó példa a növekvő egészségtudatosság, melynek elterjedésében fontos szerepe van a gyógyszer-nagykereskedők szakmai és vállalati társadalmi felelősségvállalás (*corporate social responsibility,* CSR) programjainak is. Mint ahogy *Kovács-Szrogh Vivien*, a Magángyógyszerészek Országos Szövetségének főtitkára elmondta, az első járványhullám idején a betegek számára az elsődleges információforrást a gyógyszerészek biztosították, és a jövőben is nagy felelősség hárul rájuk az egészségértés növelésében, különösen, ha figyelembe vesszük az e-kereskedelem megkerülhetetlen térnyerését.

Eközben a gyógyszeres terápiák is korszakalkotó változásokon mennek át. *Vereckei Péter*, a Pfizer hazai ügyvezetője a gyártók szemszögéből morális kötelességnek nevezte a gyógyszeripari innováció folytatását, és a hiánycikkek globálissá váló problémájának megoldását. A terápiás lehetőségek bővülésével egyre inkább előtérbe kerülnek a betegközpontú szolgáltatások, így átalakulóban van a gyógyszerészek szerepe is – jelentette ki *Süle András*, a Kórházi Gyógyszerészek Európai Szervezetének elnöke, aki szerint a jövőben

még nagyobb felelősség kerülhet át a gyógyszerészekhez, akik nem a terápia végrehajtói, hanem alakítói lesznek majd. Hozzá csatlakozva *Galgóczi Ágnes*, a Nemzeti Népegészségügyi Központ járványügyi osztályvezetője elmondta, hogy a jövőben például akár az influenza elleni oltási kampányokban is részt vehetnek a gyógyszertárak, hiszen könnyen elérhetők és a szakmai hátterük révén be tudnának kapcsolódni a járványok megelőzésébe.

A beszélgetés zárszavában Feller Antal elnök hangsúlyozta, hogy az előttünk álló években valami egészen más vár az egész gyógyszer-kereskedelmi szektorra, amire a koronavírus-járvány jó felkészülési alapot ad. Azonban nem lehet ugyanúgy cselekedni, mint a múltban, mert azok a megoldások már a jelen problémáira sem jelentenek választ, és még kevésbé segítenek megfelelni a jövő kihívásainak. Ennek fontos, megkerülhetetlen része a digitalizáció, a nagykereskedők és a gyógyszertárak online szolgáltatásainak kibővítése. Míg ez vállalatközti (*business to business*, B2B) viszonylatban, azaz a gyártók-nagykereskedők-gyógyszertárak között egyre inkább fejlődik, a közvetlenül a fogyasztóknak (*buisness to customer*, B2C), azaz a gyógyszertárak és a vásárlók, betegek viszonylatában olyan terveket láthatunk, amelyek visszavethetik ezt a folyamatot. A járvány is bebizonyította, hogy szükség van a fejlett e-kereskedelmi megoldásokra, amelyek biztonságos, egyszerű és kényelmes szolgáltatást jelentenek a betegek számára.

A 25 éves jubileum alkalmából az eseményen átadásra kerültek a *Pro Sanitate Agiliore* díjak. A gyógyszer-nagykereskedelem szolgálatában végzett eredményes és kitartó munkájáért járó elismerésben részesült *Küttel Sándor*, a PHOENIX Pharma Zrt. stratégiai tanácsadója, az igazgatóság korábbi elnöke, a GYNSZ korábbi elnöke, *Blum Ferenc*, a Csanád Pharma Kft. korábbi ügyvezető igazgatója, a GYNSZ korábbi elnökségi tagja, *Sz. Kis László*, a Hungaropharma Zrt. gazdasági és logisztikai vezérigazgató-helyettese, a GYNSZ felügyelőbizottságának tagja, korábban elnöke és *Bernd Grabner*, a GIRP elnöke, az Osztrák Nagykereskedelmi Szövetség alelnöke, az osztrák Jacoby GM Pharma GmbH igazgatója. Posztumusz díjat kapott *Joseph Priel*, az Euromedic cégcsoport alapítója, a GYNSZ kórházi tagozatának korábbi elnöke.

Az országhatárok nem állítják meg a járványokat és a változásokat sem. Az elmúlt 25 év is bizonyította, hogy a gyógyszer-nagykereskedők az egészségügyi ellátás biztos pontját jelentik, és így lesz ez a jövőben is – zárta a konferenciát Feller Antal.

Gyógyszer-Nagykereskedők Szövetsége

Egyetemi hírek

HÍREK BUDAPERTRŐL

Hosztafi Sándor akadémiai védése

A Magyar Tudományos Akadémia 2021. december 1-én tartotta *Hosztafi Sándor*, a Gyógyszerészi Kémiai Intézet tudományos főmunkatársának akadémiai doktori védését. A doktori értekezés *„Morfinváz C gyűrűjében módosított vegyületek szintézise”* címmel készült. A nyilvános vitát és a zárt körű megbeszélést követően a bíráló bizottság az MTA doktora cím odaítélése mellett döntött.

Köteles István

HÍREK DEBRECENBŐL

Buchholcz Gyula az Egyetemi Gyógyszertár élén

Szabó Zoltán, a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának (DE KK) elnöke 2021. szilveszterén adta át a KK Egyetemi Gyógyszertár vezetői kinevezését *Buchholcz Gyulának*. Az új intézetvezető főgyógyszerész legfontosabb feladatának a Kenézy Gyula Campus Gyógyszertárának az Egyetemi Gyógyszertárba való integrálását tartja. A gyógyszergazdálkodási informatikai rendszert egységesíteni kell, a gyógyszerellátási, gyógyszerkészítési és logisztikai folyamatokat racionalizálni, optimalizálni szükséges. Emellett a Kenézy Campuson is meg kell honosítani az osztályos gyógyszerészi jelenlétet, vagyis a klinikai gyógyszerészi tevékenységet – fogalmazott Buchholcz Gyula, aki a távolabbi célok között említette még az úgynevezett betegre szabott automatizált gyógyszerosztás bevezetését is.

(forrás: unideb.hu)

Doktori védések

LŐRINCZI BÁLINT PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája 2021. augusztus 31-ére tűzte ki *Lőrinczi Bálint* okleveles gyógyszerész, doktorjelölt „*Funkcionalizált kinurénsav-származékok szintézise és továbbalakítása*” című értekezésének nyilvános vitáját. Az eseményre a COVID-19-világjárvány okozta korlátozások miatt online módon került sor. A bírálóbizottság elnöke *prof. Ilisz István*, az SZTE GYTK Gyógyszeranalitikai Intézet vezetője, titkára *Sztojkov-Ivanov Anita*, az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani Intézet egyetemi adjunktusa volt. Az értekezés hivatalos bírálói *Szőllősi György*, az SZTE TTIK Szerves Kémiai Intézet és az MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport tudományos tanácsadója és *Pápayné Sár Cecília*, a PTE ÁOK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet egyetemi docense voltak. A bizottság tagja volt továbbá *Berkó Szilvia* az SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet egyetemi docense.

A jelölt 2017-ben kezdte meg PhD-képzését az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében *prof. Fülöp Ferenc* és *Szatmári István* témavezetésével. Kutatómunkája során a módosított Mannich reakció (*m*Mr) kiterjeszthetőségét vizsgálat a kinurénsavra (KYNA) és annak különböző származékjaira. Az elvégzett munka során, a KYNA szerkezetében felelhető 1-naftol szerkezeti hasonlóságra alapozva, előállította annak számos aminoalkilezett származékát. A szintetikus munka során számos olyan vegyületet állított elő, melyek aminoalkil funkciójukban tercier nitrogént tartalmaznak. Ezen csoport kialakítása a KYNA-vázon igen fontos élettani és biológiai hatásokat eredményezhet. A KYNA gyógyászati felhasználásának egyik legnagyobb gátja annak alacsony penetrációja a vér-agy gáton. Ezen tulajdonságát az előállított, tercier nitrogént tartalmazó vegyületek egy része (amidszármazékok) *in vivo*, míg újabb származékai (aminoalkilezett amidok) *in vivo* is át tudtak hidalni. A származékok és a feltérképezett szintetikus módszerek olyan új vegyületek szintézisét teszik lehetővé, amelyeknek potenciálisan jól penetrálnak a vér-agy gáton.

A jelölt hazai és nemzetközi konferenciákon is beszámolt eredményeiről előadások és poszterek formájában. Tudományos eredményeiből hat rangos nemzetközi szakfolyóiratban megjelent közlemény született, melyekből kettőben első, négyben társszerzőként szerepel. Összesített impaktfaktora 27,972. A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 100%-os eredmény alapján egyhangúan javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

(autoreferátum)

A 2022. évi Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre meghirdetett témák és konzulensek listája

Kedves Fiatal Gyógyszerészek! A 2022. évre számos kolléga hirdetett meg választható, kidolgozható témákat a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre. A témák az MGYT honlapján olvashatók, ezekre jelentkezni a a konzulens neve mellett megadott e-mail vagy telefonos elérhetőségen lehet. Természetesen a meghirdetett témajavaslatok mellett – egyéni megbeszélés alapján – egyéb témaötletekkel is meg lehet keresni a konzulenseket!

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

MGYT IB

Hírek a nagyvilágból

Bozó Tamás (BT), Budai Marianna (BM)

ÚJ FIP KÉZIKÖNYV: A MEGFÁZÁS, INFLUENZA ÉS SINUSITIS MENEDZSMENTJE

A Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség (FIP) 2021. december 14-én publikálta új kézikönyvét, melynek célja, hogy megerősítse a gyógyszerészeket abban az alapvető szerepükben, hogy megfelelő támogatást nyújthassanak a gyakori felső légúti fertőzések megfelelő menedzsmentjében. Ez a szerep kiterjed az öngyógyítás támogatására (pl. OTC-szerek használatával kapcsolatban); a fertőzésmegelőzésre és a légzés-egészség támogatására (pl. arcmaszkhasználat, orrhigiénia, légtérhigiénia); a tünetek kikérdezésére; szakemberhez irányításra; betegedukációra és tanácsadásra (pl. antibiotikumrezisztencia, és a nazális készítmények helyes használata); a protokol-szerinti gondozás nyújtására; és a komplementer medicinácal kapcsolatos evidenciaalapú tanácsadásra. A felsőlégúti infekciók

(fotó: unsplash)

miatt a betegek globálisan mintegy 17,2 milliárd (!) alkalommal fordultak egészségügyi szaktanácsért 2019-ben, ami – figyelembe véve az egészségügyi ellátás túlterheltségét – aláhúzza annak szükségességét, hogy képessé tegyük őket a szakszerű öngondoskodásra. Ez a kézikönyv abban segíti a gyógyszerészeket, hogy elsődleges ellátást nyújthassanak felső légúti infekciókban, és hatékonyan támogassák a szakmailag megalapozott öngondoskodást. – összegezte *Paul Sinclair*, a FIP gyógyszerészi praxis bizottságának elnöke. A kézikönyv ingyenesen elérhető a FIP honlapján.

FIP. Latest FIP resource on management of colds, influenza and sinusitis aims to support pharmacists and health systems. (2021.12.14.) https://www.fip.org/press-releases?press=item&press-item=116

BT

FELFUTÓBAN A GLOBÁLIS ÉTREND-KIEGÉSZÍTŐ PIAC

A globális étrend-kiegészítő piac értékét 2020-ban 140,3 milliárd USD-ra tették, míg 2021-ben már 151,85 milliárd USD-ra taksálják. A piacot jelenleg Észak-Amerika uralja, a maga 35,7%-os részesedésével. A piac kulcsszereplői között említhető az Amway Corp., az Abbott, az Arkopharma, a Bayer AG, a Glanbia Plc., a Pfizer Inc., az ADM, a Nature's Bounty Co., a NU SKIN, a NOW Foods, a Herbalife Nutrition of America, Inc., a Nature's Sunshine Products, Inc., illetve az Ayanda. A várakozások szerint 2021 és 2028 között az étrend-kiegészítők piaca évi 8,6%-os növekedést fog felmutatni. Ilyen módon kalkulálva annak értéke 2028-ra 272,44 milliárd USD lesz.

Mit tartalmaznak a készítmények? Az összetevők vonatkozásában 2020-ban a vitaminok voltak a leggyakoribb (31,4%) étrend-kiegészítő-komponensek. A vitaminok nyomában következtek a növényi összetevők, majd a proteinek és aminosavak. Mire használják a szereket? Az alkalmazás vonatkozásában 2020-ban vezettek az energizáló- és testtömeg-kontrollt támogató szerek. Hol szerzik be az étrend-kiegészítőket? Az étrend-kiegészítők (árbevétel szerinti) 73,2%-át OTC-csatornákon át értékesítették 2020-ban, és prognosztizálható, hogy ennek a csatornának a jelentősége a jövőben tovább fog nőni. Emellett, különösen Észak-Amerikában és Európában a szuper- és hipermarketek is szignifikánsan hozzájárulnak az eladásokhoz. Milyen formulációk a legkelendőbbek? A formulációk vonatkozásában a tabletták viszik a pálmát. A tabletta formájú étrend-kiegészítők a 2020-as globális árbevétel 34,2%-át tették ki az étrend-kiegészítő-piacon. A technológiákat illetően egyre inkább terjedőben van a mikrokapszulázás, a bezárt anyagok kontrollált felszabadulását ígérve.

A jövőben (2021–2028) a legnagyobb mértékű árbevételbeli növekedést (10,7%) a folyékony formájú készítményektől várják. Ezek sok esetben liposzomális készítmények, amik akár joghurtba, smoothieba vagy egyéb italokba is belekeverhetők.

Dietary Supplements Market Size, Share & Trends Analysis Report, 2021 – 2028. (2021.02.) https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/dietary-supplements-market

BM

GYÓGYSZERBIZTONSÁGI MESTERKÉPZÉSEK INDULNAK NÉMETORSZÁGBAN

(fotó: pxfuel)

A 2022/23-as őszi szemesztertől kezdődően a Bonni, a Heidelbergi és a Tübingeni Egyetemeken gyógyszerbiztonsági mesterképzés indul. A képzés elsősorban a gyógyszerészek, orvosok és egyéb egészségügyi szakemberek számára nyitott, de abba becsatlakozhatnak akár orvosi informatikusok is. A képzés ötlete nem új, az illetékes szövetségi minisztérium (*Bundesministerium für Gesundheit*) már 2007 óta szorgalmazza egy, a gyógyszerbiztonság javítását célzó jellegű mesterképzés elindítását.

A hiánypótlónak tartott képzés egyik fő célja az, hogy a gyógyszeres terápia kialakításában és megvalósításában szerepet játszó szakembereket közelebb hozza egymáshoz. Ennek megfelelően nem gyógyszerhatástani ismeretek megosztása és elsajátítása lesz a cél, hanem azoknak a képességeknek a fejlesztése és kompetenciáknak a kialakítása, amik segítségével a mindennapi gyakorlatban a gyógyszerelés „szürke foltjai" azonosíthatók és együttműködésben javíthatók.

A képzésben való részvétel feltétele legalább egy éves szakterületi gyakorlat megléte. A kor igényeinek megfelelően az egy éves időtartamú gyógyszerbiztonsági mesterképzés elsősorban digitális formában fog zajlani, és alkalmanként fog csak sor kerülni személyes jelenléttel történő oktatásra, eseményre. A képzés része a szakdolgozat megírása, illetve egy négy hónapos, kijelölt, gyógyszerbiztonsággal foglalkozó intézményben zajló, szakmai gyakorlaton való részvétel.

Lang C. Neuer Studiengang zur Arzneimitteltherapiesicherheit. (2021.12.23.) https://www.pharmazeutische-zeitung.de/neuer-studiengang-zur-arzneimitteltherapiesicherheit-130456/seite/alle/
BM

INDIA: GYÓGYSZERGYÁRTÁSBAN DOBOGÓS, ÉS TOVÁBBRA IS TÖR ELŐRE

(fotó: pxfuel)

Hatalmas mennyiségű generikum gyártása, gigantikus termelőkapacitás, óriási mennyiségű export – ez jellemzi az indiai gyógyszergyártást. Az Amerikai Egyesült Államokat és Kínát követően India a harmadik legnagyobb globális gyógyszeripari aktor.

India már jelenleg is kulcsszerepet játszik a globális gyógyszeriparban, és úgy tűnik, nem hagyja veszni a megszerzett helyet. Az ázsiai ország jelenleg nagy összegeket fektet abba, hogy az indiai gyógyszergyártási folyamatok minél inkább függetlenek és önállóak lehessenek (egyéb országoktól ne függjenek). A helyi gyógyszergyárak versenyképességét növelendő ún. gyógyszeripari parkokat (*Drug Parks*) hoznak létre. Az indiai gyógyszeripar termelésének a 97%-át generikumok teszik ki. A jelenleg létesítés alatt álló gyógyszeripari parkok olyan infrastrukturális létesítmények, amik több indiai gyógyszergyárnak adnának helyet egyetlen területen, ilyen módon támogatva az együttműködést és a termelési költségek csökkentését. Cél az is, hogy minél több gyógyszergyártáshoz szükséges alapanyag indiai legyen. A koronavírus pandémia rámutatott az indiai gyógyszergyárak alapanyagokkal való ellátási láncának a gyengeségeire is. A döntően Kínából érkező alapanyagokra való ráutaltság jelentősen lassíthatja a termelési folyamatot.

Az indiai gyógyszerkutatás és -gyártás gyengeségeként jelenleg a biológiai gyógyszerek területén mutatott alacsony versenyképesség hozható fel. Nehezíti a helyzetet, hogy egyes országok gyógyszerügyi hatósága (pl. az FDA) magas rizikót társít az Indiából származó termékekhez.

Evans J. Indische Regierung setzt auf Drug Parks (2021.11.24.) https://www.pharmazeutische-zeitung.de/indische-regierung-setzt-auf-drug-parks-129836/
BM

REFERÁTUM

Rovatvezetők: *Jelinekné Nikolics Mária, Télessy István.*
Referálók: *Budai Marianna (BM), Csicsák Dóra (CsD), Köteles István (KI).*

A parkinson-kór biomarkere: vérből kimutatott mikro-RNS

A Parkinson-kór terápiájának minél korábbi megkezdése a kórkép kezdetén megjelenő biomarkerek azonosítását, és azok mindennapi gyakorlatban való detektálását feltételezi. A Saarlandi Egyetem kutatói nemrégiben megjelent közleményükben arról számoltak be, hogy a mikroRNS vérben mért szintje biomarkerként funkcionálhat a Parkinson-kór kialakulását és progresszióját illetően. A kutatók a megállapításukat az USA-beli *Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI)*-tól kapott több mint 1600 Parkinson-kóros betegtől nyert több mint 5000 vérminta elemzésére alapozzák. Később az eredményeiket több mint 1100 luxemburgi beteg vérmintáinak felhasználásával reprodukálták.

A ribonukleinsavak (RNS) egyik alcsoportját alkotó ún. mikroRNS-ek rövid, nem kódoló RNS-darabok, amik a genetikai információ átírásakor lényeges szabályozó szerepet töltenek be. A mikroRNS-ek a vérkeringésben stabilak maradnak, és lényeges információkat tárolnak a Parkinson-kór vonatkozásában is. Úgy tűnik, hogy a Parkinson-kórt erőteljes molekuláris szintű változások kísérik, már az élet harmadik évtizedében is, de különösen 70 éves kor fölött. A jelen vizsgálatban a kutatók teljes véranalízist végeztek, vagyis valamennyi alakos elemet együtt véve határozták meg a mikroRNS mennyiségét a vérben. A jövőben olyan vizsgálatokat terveznek, amik során alakos elem típusonként, külön-külön határoznák meg a mikroRNS mennyiségét.

Micro-RNAs könnten als Biomarker für Parkinson dienen (2021.05.27.) www.aerzteblatt.de

BM

Kenguru-módszer – a koraszülöttek halandóságának csökkentéséért

A kenguru-módszer, ami a gyermek megszületését követő, édesanyjával való korai bőrkontaktust és a kizárólagos szoptatást célozza meg, negyedével csökkenti a koraszülöttek elhalálozását – derül ki az Egészségügyi Világszervezet (WHO) nemzetközi vizsgálatából. A kenguru-módszert elsőként az 1970-es évek végén alkalmazták a szegényebb országokban, ahol hiány volt a koraszülöttek ellátásához szükséges inkubátorokban. Később a tehetősebb államokban is alkalmazni kezdték a módszert, főként az anya és a gyermek közötti emocionális kötelék erősítése és a szoptatási arány emelése céljából. A gazdagabb államokban azonban csak néhány napos állapot-stabilizálási folyamat után került az újszülött az édesanyjához.

A WHO elmúlt években végzett vizsgálatában azt vették górcső alá, hogy az 1,0–1,8 kilogramm közti testtömeggel született koraszülötteknél (n=3211) számít-e az, hogy a születés után azonnal (medián=1,3 óra) vagy csak az állapotuk stabilizálása után (medián=53,6 óra) kerülnek a gyermekek az édesanyjukhoz. Az azonnal az édesanyjukhoz kerülő gyermekek 12,0%-a halt meg az első 28 napban, szemben a később édesanyjukhoz kerülőknél tapasztalt 15,7%-os aránnyal. Vagyis, az azonnali kenguru-módszer 25%-kal redukálta az elhalálozás kockázatát.

A szakemberek úgy vélik, hogy az édesanyához való kerülés hozzájárul az újszülött mikrobiomjának a fejlődéséhez, és mindez a szepszises esetek számának a csökkenésében is megmutatkozik: a szepszis előfordulási gyakorisága 22,9% az azonnali, míg 27,8% a késleltetett kenguru-módszeres ágon. Az azonnal alkalmazott kenguru-módszer a hipotermia kivédéséhez is hozzájárulhat: a hipotermia gyakorisága 5,6%, illetve 8,3% az azonnali és a később megkezdett kenguru-módszereknél. Emellett, vitathatatlan a minél hamarabb megkezdett anyatejes táplálás jelentősége. Az azonnali kenguru-módszeres gyermekek 58,5%-a élete első 24 órájában kap anyatejet, szemben a később kezdett kenguru-módszeres gyermekeknél tapasztalt 45,5%-os aránnyal.

Känguru-Methode senkt Sterblichkeit von Frühgeborenen (2021.05.28.) www.aerzteblatt.de

BM

Aluldozírozott sztatinok?

A szérum koleszterinszint csökkentése a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentésének a leghatékonyabb eszköze. Az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségben (ASCVD) szenvedő betegek számára a zsírszegény diéta mellett intenzív sztatin-kezelés ajánlott, ha az aktuálisan alkalmazott, LDL-koleszterinszintet csökkentő gyógyszeres kezelés ellenére az LDL-koleszterinszintjük 70 mg/dl (=1,82 mmol/l) fölötti – derül ki az irányelvekből. Az ajánlások ellenére azonban tény, hogy a páciensek csak csekély hányada kapja meg a nagy dózisú, intenzív sztatin-kezelést.

Egy USA-beli *real-world* vizsgálat eredményei is rámutatnak arra, hogy az orvosok túlságosan óvatosak és tartózkodók, ha a sztatin-terápia intenzívebbé tételéről van szó. Összesen 5006 olyan ASCVD-beteget vontak be az USA 119 vizsgáló centrumában folyó GOULD-vizsgálatba, akik már a vizsgálat kezdetén lipidcsökkentő terápiában részesültek. Két év elteltével azt elemezték, hogy a vonatkozó laborparaméterekben a célértéket elérték-e a betegek, illetve szükség esetén sor került-e esetükben a gyógyszeres terápia intenzívvé tételére. Az eredmények kiábrándítóak voltak: két év elteltével csupán a betegek 14,7%-ánál csökkent az LDL-koleszterinszint 55 mg/dl (=1,43 mmol/l) alá. A betegek kétharmadánál továbbra is 70 mg/ml fölötti LDL-koleszterinszintet mértek, illetve minden negyedik betegnél még két év elteltével is 100 mg/dl-nél magasabb volt az LDL-koleszterinszint. A magas LDL-koleszterinszintek ellenére a két év folyamán csak a betegek 17,1%-ánál tették a lipidcsökkentő gyógyszeres terápiát intenzívebbé: ennek részeként a sztatin-kezelésen változtattak 283 betegnél, ezetimibet rendeltek a sztatin mellé 241 betegnél, illetve elkezdték a PCSK9-inhibitor-kezelést 172 betegnél.

A két éves real-world vizsgálat rámutatott arra, hogy a magas LDL-koleszterinszintű, rizikócsoportba tartozó kardiovaszkuláris betegek nagy részénél nem kielégítő a gyógyszeres kezelés (a gyógyszerfelírásokat tekintve). Más kérdés, hogy milyen mértékű a betegek adherenciája, azaz a túlságosan magas LDL-koleszterinszintekben mekkora szerepet kap az, hogy a betegek hosszú távú sztatin-kezeléssel szembeni adherenciája – egyéb vizsgálatokból ismert módon – igen alacsony. Feltételezhető tehát, hogy a tartósan magas koleszterinszintet eredményező hibák mind az orvos, mind pedig a beteg oldalán megjelennek.

Dingermann T. Statin-Therapie wird zu selten intensiviert (2021.06.23.) www.pharmazeutische-zeitung.de

BM

A glükokortikoid-adagolás fontos szabályai

Gyulladásos és autoimmun megbetegedéseknél, illetve malignus kórképekben is sor kerül a glükokortikoidok alkalmazására, sok esetben fiziológiás fölötti dózisokban. A szervezetbeni kortizollal azonos hatáserősségű hidrokortizonnál 4-5-ször kifejezettebb hatás köthető az azonos tömegű prednizonhoz/prednizolonhoz, míg 30-szor erősebb hatás az azonos tömegű dexametazonhoz. A Cushing-küszöb elérése, ami fölött a szervezet kortizol-elválasztása már gátlást szenved (a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely révén), 1,125 mg dexametazon, 7,5 mg prednizon/prednizolon vagy 30 mg hidrokortizon orális adása esetén valósul meg. A glükokortikoidok lokális alkalmazása vagy inhalációs módon való bevitele kevésbé problémás, de ezekben az esetekben is kimutatható lehet a mellékvesekéreg funkciójában bekövetkező enyhe változás.

Amennyiben egy glükokortikoid-kezelés legalább két héten át tartó mellékvesekéreg-szuppressziót idézett elő, a kezelést nem szabad hirtelen felfüggeszteni, azt csak lassan, lépésenként szabad leépíteni. Ennek részeként a napi glükokortikoid-dózist fokozatosan csökkenteni kell a Cushing-küszöb eléréséig, és a korábban alkalmazott glükokortikoid hatóanyagot a rövid hatástartamú hidrokortizon ekvivalens dózisára kell cserélni. A Cushing-küszöb elérése után a gyógyszerdózist fokozatosan tovább kell csökkenteni; a reggeli kortizol-szint megtartására ügyelve, illetve a stimulációs teszt (a mellékvesekéreg endogén kortizol-termelőképességét mérő laboratóriumi vizsgálat) eredményeit figyelembe véve. A teljesítménycsökkenés, a gyengeség, a fáradékonyság és a hipoglikémia hormonhiányra utalhatnak. Továbbá, stresszhelyzetekben (pl. műtétek, lázas betegség, fertőzés) a beteg magasabb dózisú glükokortikoidot igényel – a dózis-csökkentés fázisában is. Mindezekre a dozírozási szempontokra egészen addig kell ügyelni, amíg a mellékvesekéreg működése nem normalizálódik.

Gensthaler B.M. Wann wie absetzen und wann beibehalten? (2021.06.17.) www.pharmazeutische-zeitung.de

BM

Drog besózva

A gyakran fürdősónak álcázott utcai drogok zömében olyan vegyületek, amik amino-csoportot tartalmazó haloid sók, és emiatt jó a vízoldhatóságuk. A hatóságok által lefoglalt minták azonosítására és vizsgálatára

hagyományosan kristályképzést alkalmaznak, amihez $[AuCl_4]^-$-aniont használnak. A reagens viszont nagyon drága, ezért a bemutatott kutatást végző szakemberek egy olyan alternatív megoldást kerestek, ami olcsó és könnyen előállítható nagyobb mennyiségben is. Elvárás volt, hogy a kábítószer molekulával alkotott só ugyanolyan, vagy jobb minőségű mikroszkópos és röntgendiffrakciós tulajdonsággal bíró kristály legyen, mint a használt aranyszármazék reagens esetében. Mivel a legtöbb utcai kábítószer aminszármazék, így a protonált kation várhatóan hidrogén-hidas kölcsönhatásba kell lépjen az új típusú anionnal.

Az aminocsoport mellett gyakran több oxigénatomot is tartalmaznak ezek a vegyületek, amik bázisként viselkednek protondonor jelenlétében, így az ideális kristályképző partner olyan csoporttal kell rendelkezzen, ami sav vagy bázis. Ilyen reagensnek számít az Erdmann-só ($K[Co(NH_3)_2(NO_2)_4]$), ami könnyen és olcsón előállítható grammnyi mennyiségben, és a kationos kábítószer molekulákkal szemben amfoter vegyületként viselkedik. Az 5%-os oldatának kristályképző tulajdonságát kokain, metamfetamin és metilon mintákkal vizsgálták. Ezen felül előállították az ammónium-só változatot is, és röntgendiffrakcióval vizsgálták mind a reagens, mind pedig a kábítószersók kristályszerkezetét. A vizsgálat eredményeképpen elmondható, hogy az Erdmann-só használata olcsóbbá és gyorsabbá teszi a hatósági vizsgálatokat, ráadásul nemdestruktív technika, aminek köszönhetően a minták később is felhasználhatók.

Wood MR, Mikhael S, et al.: Erdmann's anion – an inexpensive and useful species for the crystallization of illicit drugs after street confiscations. Chemistry. 2021;3:598-611.

KI

Inhalációs antibiotikum

A tuberkulózis kezelhetősége ellenére a mai napig számos ember haláláért felelős, főként a fejlődő országokban. A baktérium speciális tulajdonságai miatt hosszúra nyúló terápia kényelmetlen a betegek számára, valamint számos mellékhatással jár. Éppen ezért már többször felmerült az orális kezelés helyett az inhalációs antibiotikumok alkalmazása, mellyel a hatóanyagot közvetlenül az alveolusokba lehetne juttatni, ahol a baktériumokat tartalmazó makrofágokhoz kötődve kifejthetné pozitív hatását. Fontos azonban, hogy az inhalátorok előállításához olyan segédanyagok alkalmazása szükséges, ami biokompatibilis és biodegradábilis. Pozitív esetben a makrofágok maguk is felismerik ezt a segédanyagot, ami megkönnyíti a hatóanyag sejtbe jutását. A kondroitin-szulfát alkalmas lehet e célra, mivel a tüdő fejlődése során bizonyos fázisokban jelen van a szervben, illetve egyen tanulmányok leírták a tüdő immunitásában játszott szerepét is. Ezek következtében nem kell tartani az esetleges toxikus hatásoktól és biokompatibilitási problémáktól. Fontos azonban megvizsgálni, hogy az előállított készítmény milyen hatékonysággal kerül bekebelezésre a tüdő makrofágjai által. Egy kutatócsoport isoniazid és rifabutin hatóanyagtartalommal rendelkező mikrorészecskéket állított elő és ezek hatását tüdő epitél sejtvonalakon vizsgálta. Kiderült, hogy biokompatibilitási problémák egyik esetben sem léptek fel, azaz a készítmények a sejtvonalakat nem károsították. A makrofágokhoz történő adszorpció kitűnőnek bizonyult, a fagocitózis azonban dózisfüggő volt, vagyis magasabb mikrorészecske-koncentráció esetén nagyobb hatékonysággal ment végbe. A vizsgálat ígéretes eredményeket szolgáltatott: sikerült nem toxikus, inhalációs célra alkalmas készítményeket előállítani, melyek potenciálisan alkalmasak lehetnek a tuberkulózis inhalációs kezelésére. Azonban szükség van további olyan vizsgálatokra, melyek a tüdőn keresztül bevitt hatóanyag antibiotikus hatását vizsgálja. Amennyiben ez is pozitív eredménnyel zárul, úgy esély lehet a betegség terápiájának lerövidítésére és ezzel hatékonyabbá tételére.

Rodrigues S, Cunha L, et al. Cytocompatibility and cellular interactions of chondroitin sulfate microparticles designed for inhaled tuberculosis treatment. Eur J Pharm Biopharm. 2021;163:171-8.

CsD

Bélbaktériumokban akkumulálódó gyógyszerek

A humán bélcsatornában élő mikroorganizmusok és a humán gazdaszervezet által szedett gyógyszerek között komplex kölcsönhatások állnak fenn. A mikrobiom és gyógyszer közötti kétirányú kapcsolat egyrészt megnyilvánulhat abban, hogy a gyógyszerek befolyásolják a mikrobiom összetételét: a gyógyszermolekulák bizonyos mikroorganizmusokat elpusztítanak, másoknak pedig szélesebb életteret biztosítanak. A kétoldalú kapcsolat másik összetevőjéről sem szabad megfeledkezni! A bélbaktériumok ugyanis aktív szerepet kapnak a gyógyszermolekulák metabolizmusában, ilyen módon befolyásolva azok hatásosságát.

A heidelbergi Európai Molekuláris Biológiai Laboratórium és a Cambridge-i Egyetem kutatói nemrégiben a *Nature* hasábjain számoltak be arról, hogy a bélbaktériumok bizonyos hatóanyagok felhalmozására képesek. Ez az ún. bakteriális bioakkumuláció jelentős következményekkel járhat. A baktériumokban felhalmozódó gyógyszermolekulák befolyásolják a bakteriális anyagcsere-folyamatokat, amik eredményeként az adott baktériumok olyan metabolitokat termelnek és bocsájtanak ki, amik számos egyéb bélbaktérium életterét befolyásolják. Ez történik például a szelektív szerotonin-visszavétel-gátló duloxetinnél. Állatkísérletekből derül ki, hogy azok a férgek, amelyek emésztőrendszerébe duloxetinnel kezelt bélflórát ültetnek be, jelentősen megváltozott viselkedést mutatnak. Mindez azt is jelenti, hogy a gyógyszermolekulák bélbaktériumokban történő akkumulációja nem feltétlenül egy „ártalmatlan" folyamat, és a gyógyszermolekulák baktériumokban való feldúsulása individuális szinten igen jelentős mértékben befolyásolhatja a gyógyszerhatást.

A tudomány egyelőre még nem áll olyan szinten, hogy a mikrobiom összetételének a vizsgálata egyfajta „jóslást" adjon arra vonatkozóan, hogy milyen jellegű és mértékű hatás várható egy adott gyógyszertől. Továbbá, az sem ismert részleteiben, hogy az egyes gyógyszerek által előidézett mikrobiombeli változásoknak a későbbiekben milyen kihatása lehet a szervezet működésére.

Forslund SK, Chakaroun R, et al. Combinatorial, additive and dose-dependent drug-microbiome associations. Nature. 2021;600:500-5.

BM

Illóolajokkal a méhekért

A méhek krétaivadék (*chalkbrood*) megbetegedéséért az *Ascosphaera apis* gomba okolható. A fiatal lárvák szervezetébe a fertőzött táplálékkal jutnak be a spórák. Ezt követően folyamatosan csökken az étvágyuk, és végül meg is szűnik. A lárva bélrendszerében széndioxid aktiválja a spórákat, és a növekvő micéliumok áthatolnak a lárva kutikuláján. Ekkor aprócska krétának tűnnek, erről kapta nevét a kór. A fertőzés előrehaladtával a lárvák mumifikálódnak, fehér, szürke, végül fekete színbe fordulnak a kutikulán elszaporodó spóráktól.

Ez a típusú gombafertőzés főleg a mérsékelt hőmérsékletű területeken terjed, leginkább tavasszal, mikor felívelőben van a szaporulat. A méhkason belül a viaszban és táplálékban raktározódhatnak a spórák, ami miatt rendkívül ellenállók, és akár éveken keresztül fertőzhetik a kolóniát. A méhészetek átfertőződését más patogének és paraziták is elősegíthetik, mint az ektoparazita ázsiai méhatka (*Varroa destructor*). Noha a krétaivadék megbetegedés ritkán vezet a kolónia összeomlásához, a kaptár annyira meggyengülhet, hogy a lecsökkent méztermelés már jelentős anyagi károkat okoz. Sajnos az említett kórság egyre elterjedtebb az egész világon.

Számos kémiai anyagot kipróbáltak már a gomba ellen, viszont pillanatnyilag nem rendelkezünk hatásos gyógyszerrel. Az egyik magyarázat, hogy a vegyszerek nem végeznek a spórákkal, amik a kaptár környezeti viszonyai között kifejezetten ellenállók. Ráadásul a szintetikus gombaellenes szerek további negatív hatással lehetnek a méhekre, ezért egyre nagyobb az érdeklődés és igény a természetes anyagok iránt.

A Sassari Egyetem és Cagliari Egyetem kutatói 10 illóolajat vizsgáltak meg az *A. apis* ellen, agar diffúziós módszert alkalmazva. Biológiai mérésekkel meghatározták a minimális gátló (MIC), fungicid (MFC) és sporicid koncentrációt (MSC) (ppm-ben) négy olyan illóolaj esetében, amik jobb eredményt mutattak a pozitív kontrollként használt nisztatinhoz képest. Ezek kémiai összetételét gázkromatográfiával határozták meg.

A *Thymus herba-barona* és *Thymus capitatus* növények illóolaja esetében gombanövekedés egyáltalán nem volt, míg a *Helichrysum italicum* (olasz szalmagyopár) és *Cinnamomum zeylanicum* (ceyloni fahéj) gátlási átmérője nagyobbnak mutatkozott, mint a nisztatiné. A MIC, MFC és MSC tekintetében az olasz szalmagyopár mutatta a leggyengébb hatást. A GC-MS vizsgálat alapján a kakukkfű illóolajok 20 vegyülete közül a karvakol számított fő komponensnek (60% és 68%). Noha a fahéj illóolajban 22 vegyületet mutattak ki, ezek közül számottevő mennyiségben a fahéjaldehid (79%) és eugenol (12%) volt jelen. A szalmagyopár legnagyobb mennyiségben előforduló hatóanyaga a neril-acetát (52%).

Egy korábbi vizsgálat már bizonyította, hogy a *Thymus vulgaris* (kerti kakukkfű) hatóanyagai a timol és karvakol, amelyek közül a timol eredményesen alkalmazható az ázsiai méhatka ellen. Nagy előnye a méhkasok timollal való kezelésének, hogy nincs maximalizálva a maradvány határérték és még nem írták le az atkák rezisztenciáját vele szemben. Ráadásul nagyon illékony és apoláris, ami miatt sokkal kisebb koncentrációban található meg a mézben, mint a viaszban. Utóbbiban viszont akár hónapokig fellelhető, ami ne-

gatív hatással van a kolónia növekedésére és a méhek fototaxisára, viszont nem fokozza a mortalitásukat.

A kutatást végzők egyik kiemelendő sikere a fahéj illóolajjal elért eredményeik. Ez kiváló mikróbaellenes hatással rendelkezik, amit már korábban bizonyítottak az amerikai bűzösivadék (*american foulbrood*) fertőzést okozó *Paenibacillus larvae* esetében. A fahéjaldehid mellett kisebb koncentrációban olyan gombaellenes anyagokat is tartalmaz, amiket a méhek is termelnek a Nasonov-mirigyeikben (pl. geraniol, citral), így jelenlétük nem zavarja a kolónia életét és fejlődését. Ráadásul a vizsgált illóolajokban kimutatott legtöbb anyag megtalálható a viaszban, mézben és azon növények nedveiben, illetve gyantáiban, amikből a méhek propoliszt készítenek. Megfigyelhető, hogy bizonyos patogének/paraziták jelenlétekor (mint amilyen az *A. apis* is) a dolgozók sokkal több ilyen növényi váladékot gyűjtenek be.

A tanulmány alátámasztja az illóolajok, mint természetes kórokozó ellenes szerek, fontos szerepét. Az illékonyságuk könnyen kihasználható a kaptárak fertőtlenítése során, és az esetleges maradványok se okoznak problémát, különösen, ha a szintetikus növényvédőszerekhez hasonlítjuk őket. Ugyanakkor nem szabad megfeledkezni arról, hogy a növényekből nyerhető illóolajok standardizálása komoly kihívást jelent, amit számos tényező befolyásolhat (földrajzi adottságok, eltérő kinyerési módszerek és alkalmazások stb.), és emiatt a kereskedelmi forgalomban való megjelenésükre még várunk kell.

Pusceddu M, Floris I, et al. In vitro activity of several essential oils extracted from aromatic plants against Ascosphaere apis. Vet. Sci. 2021;8:80

KI

Innovatív hidrogél vaginális alkalmazásra

A hüvelyi fertőzések számtalan nő életét keserítik meg napjainkban is. Többféle kórokozó (baktérium, vírus, gomba, protozoon) okozhat ilyen problémát, amelyek különböző kezelést igényelnek. Terjedésük gyakran valósul meg nemi úton, a legyakoribb, nem vírus által okozott ilyen megbetegedés a trichomoniasis, melyet a *Trichomonas vaginalis* nevű protozoon okoz. Ennek kezelésére jelenleg a metronidazol és tinidazol terápia elfogadott, azonba a gyenge adherencia a betegek részéről, illetve a hamar fellépő rezisztencia nagyban csökkenti a sikeres kezelés valószínűségét. Újabb kutatások azonban alátámasztották, hogy ezeken túl a secnidazol (SEC) is alkalmas lehet a betegség kezelésére. Mivel azonban ilyen hatóanyagot tartalmazó készítmény nem állt rendelkezésre, a kutatók célul tűzték ki egy vaginálisan alkalmazható, SEC tartalmú gyógyszer kidolgozását. A leggyakoribb hüvelyi úton alkalmazott gyógyszerformák a különböző kúpok, tabletták és lágy kapszulák. Ezek esetében azonban nagy a hatóanyagvesztés esélye, mivel nem tapadnak a vagina nyálkahártyájára. Éppen ezért egyre nő az érdeklődés a különböző mukoadhezív készítmények iránt. Jelen vizsgálatban különböző polioxamer és kitozán tartalmú géleket állítottak elő, mint a hatóanyag hordozója, és ezek sajátságait vizsgálták. Az összes készítmény úgynevezett termoszenzitív hidrogél volt, melyek különleges tulajdonsága az, hogy szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotúak, a hőmérséklet növekedésével indul be a gélesedés. Ez könnyű alkalmazhatóságot tesz lehetővé. A gélek sajátságain kívül vizsgálták a hatóanyag felszívódását a készítményekből. Mivel ezen esetben elsődlegesen a helyi hatás elérése a cél, az az előnyösebb, ha minél kevesebb hatóanyag kerül a véráramba. Ennek a nagyobb hatékonyság mellett a kevesebb szisztémás mellékhatás is az előnye. Az összes kipróbált készítmény közül a kitozánt is tartalmazó polioxamer gél bizonyult a leghatékonyabbnak. Ennek oka lehet, hogy a kitozán esetében önmagában is leírtak *Trichomonas* ellenes hatást, így a segédanyag képes lehet fokozni a hatóanyag hatását. Továbbá a kitozán és a nyálkahártyában található mucin között elektrosztatikus kölcsönhatás jön létre, ami által egy filmréteg keletkezik a vagina belső felszínén, rontva ezzel a szisztémás vérkeringésbe történő felszívódást.

A készítmény gyógyszertechnológiai vizsgálatok utáni *in vitro* tesztelése ugyan még várat magára, azonban az eddigi eredmények alapján egy új, hatékony készítmény születhet, ami megkönnyítheti a trichomoniasis kezelését.

Argenta DF, Bernardo BDC, et al. Thermosensitive hydrogels for vaginal delivery of secnidazole as an approach to overcome the systemic side-effects of oral preparations. Eur J Pharm Sci. 2021;159:105722.

CsD

New Year greeting ... 3
Editor's farewell ... 4

POSTGRADUATION INFORMATION

Szombathelyi Zs, Somogyi Gy: The future starts now: transformation of clinical studies in the age of digitalization 5
Konkoly K, Herczeg DI: Who watches what? – Post-marketing adverse drug reaction monitoring – Part II. ... 12
László-Bencsik Á: Active substances by the Excosystem Services. – Acetylcholinesterase inhibitors in the Hungarian flora I. ... 17

PRAXIS

Budai L: „High-tech" diseases – In focus of self-medication ... 27

HISTORY OF PHARMACY

Szmodits L: Reputed Hungarian pharmacist jubilee in 2022. ... 30

CURRENT PAGES

Rédei D: Common yarrow (Achillea millefolium L.) – Medicinal Plant of the Year in 2022 ... 38
Formulae Normales Edition 8th – Questions and Answers, part II. ... 40

NEWS ... 45

KALEIDOSCOPE ... 49

GLEANING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE ... 51

MGYTávoktatás — 2022. január

Konkoly Krisztián, Herczeg Diána Ildikó: Ki mit figyel? – Mellékhatás-figyelés a gyógyszer forgalomba hozatalát követően – II. rész

A mellékhatás adatok

a) kizárólag a betegek és egészségügyi szakemberek bejelentéseiből származnak. ☐
b) forrása lehet a releváns orvostudományi szakirodalom is. ☐
c) forgalomba hozatal utáni gyűjtése kizárólag a nemzeti gyógyszerészeti hatóságok feladata. ☐

A mellékhatás adatok értékelése során az „új szignálok"

a) az új vagy megváltozott kockázatokra utaló jelzések. ☐
b) mindig sokkal kisebb súllyal kerülnek figyelembe vételre, mint a régebbi adatok. ☐
c) mindkét fenti állítás igaz. ☐

A mellékhatások bejelentése során

a) célszerű többféle szinonimával leírni a kialakult állapotot. ☐
b) egységesített, nemzetközi nevezéktant (MedDRA kódolás) kell alkalmazni. ☐
c) az orvosi kifejezések nemzeti szakszótárát kell alapul venni. ☐

Budai Lívia: „High-tech" kórképek: az öngyógyszerelés keretein belül

A nomofóbia:

a) a mobiltelefon nélkülözéséhez kapcsolódó szorongásos kórkép. ☐
b) elsősorban kognitív viselkedésterápiával gyógyítható. ☐
c) mindkettő fenti felsorolás igaz. ☐

A cervicobrachiális szindróma

a) elsősorban a mobiltelefon fülre nyomása következtében kialakuló, tartósan enyhén oldalra döntött fejtartás következménye. ☐
b) alapvetően porcsebészeti beavatkozásokkal gyógyítható. ☐
c) elsősorban lokális tüneti kezelés és gyógytorna segítségével kezelendő. ☐

Az „SMS-ező újj"

a) a tendinitis vagy tenosynovitis egyik gyakori modern megnyilvánulása. ☐
b) elsődleges kezelésként tartósan kímélő magatartás, lokális NSAID, esetleg hűtőborogatás alkalmazandó. ☐
c) mindkettő fenti állítás igaz. ☐

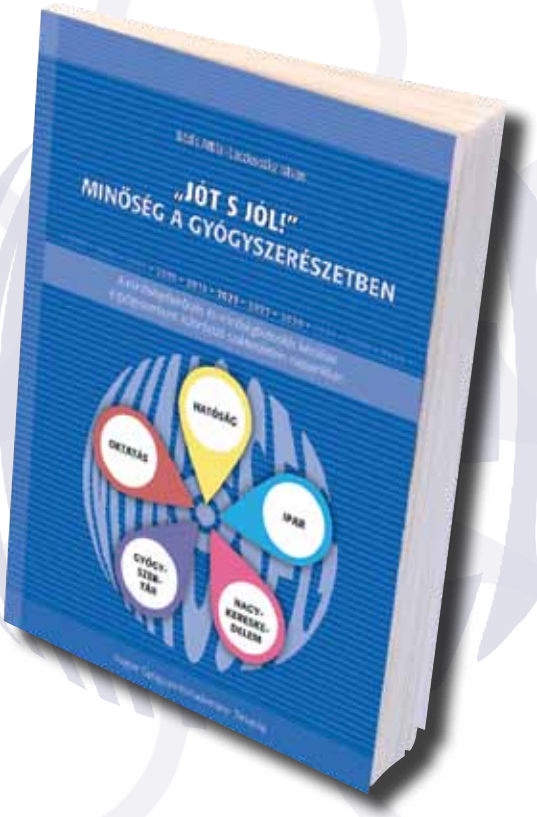
HATÓSÁG – IPAR – NAGYKERESKEDELEM – GYÓGYSZERTÁR – OKTATÁS

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

D_3-VITAMIN MEDITOP

tabletta

kolekalciferol

5600 NE 13x
10000 NE 4x
25000 NE 3x

AZ EGYÉNRE SZABOTT D_3-VITAMIN PÓTLÁS ÚJ LEHETŐSÉGEI, TB TÁMOGATÁSSAL

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS:

D_3-VITAMIN MEDITOP 5 600 NE | 10 000 NE | 25 000 NE TABLETTA

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:
MEDITOP Gyógyszeripari Kft. | 2097 Pilisborosjenő, Ady Endre u. 1. | Telefon: +36 26 336 400 | info@meditop.hu | www.meditop.hu

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMAI: OGYI-T-23840/02 | OGYI-T-23840/07 | OGYI-T-23840/12

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA: 2021. március 22.

Bővebb információért, kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.

Készítmény megnevezése	Bruttó fogyasztói ár	Térítési díj normatív támogatás esetén	Térítési díj emelt támogatás esetén*	Közgyógyon kiváltható-e
D_3-Vitamin MEDITOP 5600 NE tabletta 13x	1 420 Ft	639 Ft	426 Ft	Igen
D_3-Vitamin MEDITOP 10000 NE tabletta 4x	785 Ft	353 Ft	235 Ft	Igen
D_3-Vitamin MEDITOP 25000 NE tabletta 3x	1 460 Ft	657 Ft	438 Ft	Igen

*Eü 70% 9/a1. Az árak 2021.11.01-től érvényesek. A mindenkori árakkal kapcsolatban keresse fel a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapját, www.neak.gov.hu | Szöveg lezárásának dátuma: 2021. november 15. | 2021/4 D3