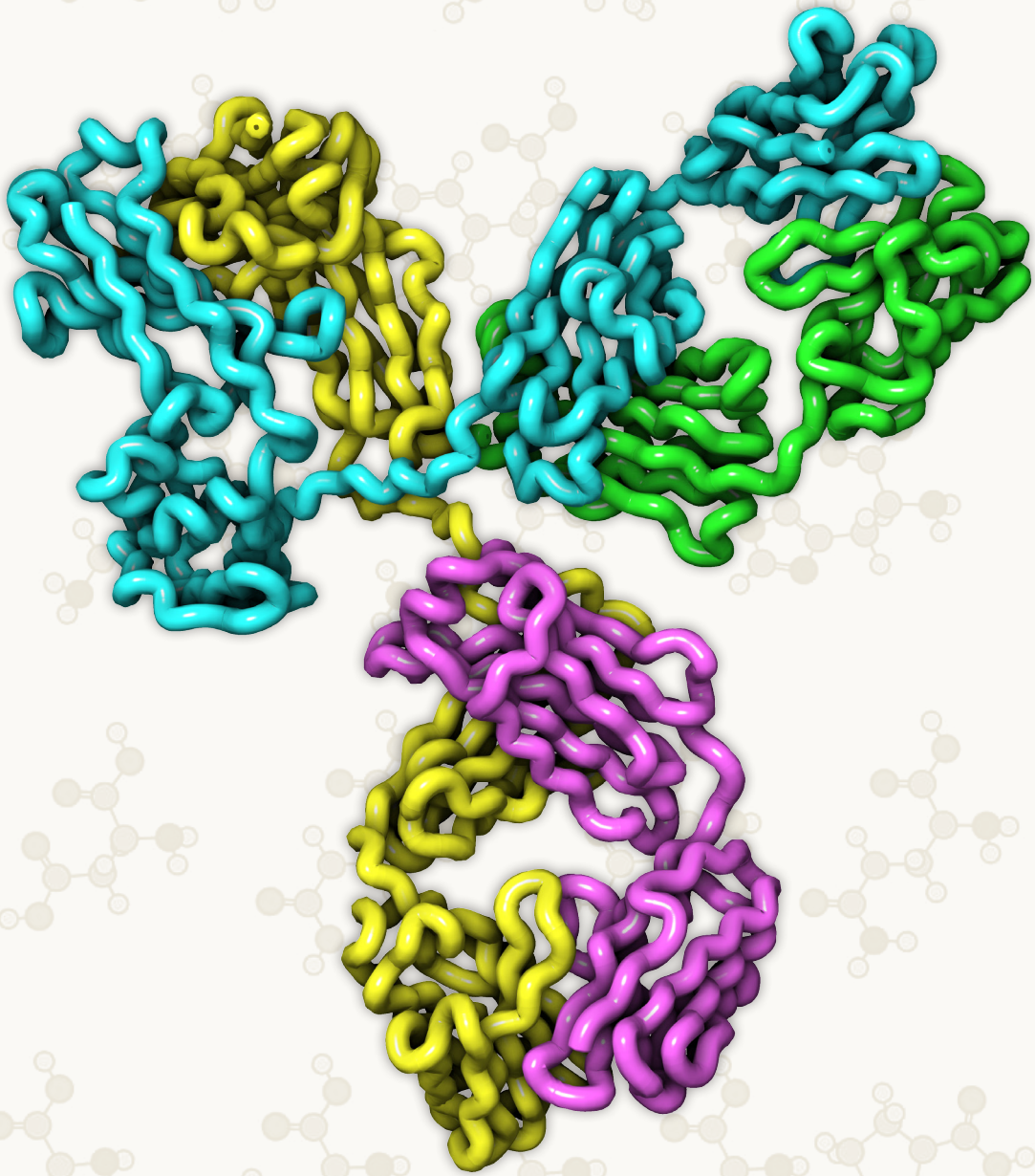
LXVI. évfolyam

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

enzimek – hormonok – vírusok – biologikumok



IgG1 monoklonális antitest

2022/03.

A cisztás fibrózis korszerű menedzsmentje II.

Debliszterezett gyógyszerek stabilitásának vizsgálata

Idős betegek gyógyszerelésének optimalizálása

Porcvédelem: mérlegen a patikaszerek hatásossága

Epekövesség számokban

Depresszió kezelése a várandósság alatt

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

2022/3.

GYÓGYSZERÉSZET LXVI. ÉVFOLYAM
GYOGAI 66: 113–168
ISSN 0017-6036

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

A folyóiratot gondozza
LITERATURA MEDICA
a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

Felelős kiadó
Prof. dr. Szökő Éva

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

Főszerkesztő
Dr. Laszlovszky István

Felelős szerkesztő
Dr. Varga László

Szerkesztők
Dr. Bódis Attila
Dr. Bozó Tamás
Dr. Hankó Zoltán
Dr. Süle András
Dr. Télessy István

Olvasószerkesztő
Kulcsár Gabriella

Tördelőszerkesztő
Oláh Csaba

Szerkesztőbizottság
Dr. Ambrus Tünde
Dr. Biczó Ágota
Dr. Csupor Dezső
Dr. Démuth Balázs
Dr. Lengyel Miléna
Dr. Marosi Attila
Dr. Minorics Renáta
Dr. Szakonyi Gerda
Dr. Takács Gábor
Dr. Újhelyi Zoltán
Dr. Vida Róbert
Dr. Viola Réka

TARTALOM

Felelős szerkesztői beköszöntő ... 115

Továbbképző közlemények

Gajdács Mária, Kárász Sára, Rácz Nikolett, Puskás Nóra, Hódi Krisztina, Balog Péter, Urbán Edit: A cisztás fibrózis korszerű menedzsmentje II. – Tüneti és célzott farmakoterápia, egyéb terápiás beavatkozások ... 116

Balogh Andrea, Bodó Gabriella, Jójártné Laczkovich Orsolya: Deblisztterezett gyógyszerek stabilitásának vizsgálata ... 126

Csoór-Tóth Anita, Viola Réka, Csontos Diána: Idős betegek gyógyszerelésének optimalizálása egy krónikus belgyógyászati osztályon ... 132

Praxis

Budai Lívia: Porcvédelem: mérlegen a patikaszerek hatásossága ... 137

Budai Marianna: Epekövesség számokban ... 140

Budai Marianna: Probiotikumok és prebiotikumok alkalmazása újszülötteknél és csecsemőknél ... 141

BrAIN Pályázat

Gémesné Ökrös Bettina, Bózsity-Faragó Noémi: Depresszió kezelése a várandósság alatt ... 146

Aktuális oldalak

Halmy Klára: A jelenkor dermatomikológiája – A körömgombásodás előretörése és differenciálása ... 155

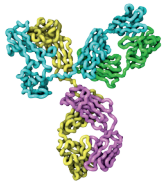
Budai Marianna: Fokozott gyomorsavtermeléssel összefüggő panaszok kezelése 158

OGYÉI: Formulae Normales VIII. – Kérdések és válaszok V-VI. ... 160

Hírek ... 163

Könyvismertetés ... 164

Tallózó ... 165



IgG1 monoklonális antitest: A borítón egérben, fenobarbitál ellen termelődő IgG1 antitest röntgenkrisztallográfiával meghatározott szerkezete látható. A jellegzetesen Y alakú monomer két hosszabb (nehéz-) láncból (a képen sárga és kék színnel jelölt) és két rövidebb (könnyű-) láncból (a képen zöld és rózsaszín) épül fel. A könnyű- és nehézláncok közösen alkotják a két antigén kötő részt. Az Y talpán a nehézláncok a különböző sejtek receptoraihoz és a komplementproteinekhez kapcsolódnak. Az ellenanyagok (más néven immunoglobulinok vagy antitestek) fontos szerepet töltenek be a humorális immunválasz működésében. Az immunoglubulinokat öt osztályba soroljuk (G, A, M, D és E), az IgG a szervezetben a leggyakrabban előforduló immunglobulin. (Szöveg és borítókép: *Balogh Balázs* – Források: Harris LJ, et al. Crystallographic structure of an intact IgG1 monoclonal antibody. J Mol Biol 1998;275:861-72. https://doi.org/10.1006/jmbi.1997.1508. – 1IGY: Structure of immunoglobulin. https://doi.org/10.2210/pdb1IGY/pdb, https://www.rcsb.org/structure/1IGY)

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: Pauker Nyomda Kft.

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 webináriumsorozatunkat**, 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 2022. évi tagdíj összege aktív kollégák részére **6000 Ft**, gyes-en lévő / nyugdíjas / ifjúsági / társult tagjainknak **1800** 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

Felelős szerkesztői beköszöntő



Tisztelt Kollégák!

A 2022. év márciusi száma az első, amit – nagyobb részt még az elődöm, Bozó Tamás által rám hagyományozott anyagokból – összeállítottam és az általam szerkesztett *Gyógyszerészetet* tartja a kezében a tudományos élet újdonságaira fogékony olvasó. Varga László vagyok, gyógyszerészként végeztem 1987-ben Szegeden, az akkori nevén Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán.

Milyen lesz ez a szerkesztői munka? Élénken él az emlékezetemben egy közvetítés a Tour de France-ról, a világ legnagyobb kerékpáros körversenyéről. Az élen haladó versenyző mellé ér a szervizautó és a szerelő a leengedett ablakon derékig kihajolva átnyúl a hátsó kerék fölött, hogy menet közben olajozza meg a kerékpárláncot. Ezzel lehetővé téve, hogy a sárga trikós versenyző még jobb teljesítményt érhessen el.

Milyen lesz a jövőben a *Gyógyszerészet*? A Literatura Medica, a LifetTime Media egészségügyi divíziója vette át a lap gondozását, felelős- és olvasószerkesztővel, a kiadón belül egységesített helyesírási szabályokkal. Folytatódik a formai megújulás, a lap első oldalai a jelen számtól kezdve matt papíron jelennek meg, hogy a lap lámpafényben is kényelmesen olvasható legyen. A másik formai változás, hogy a közlemények angol címe, és absztraktja a kulcsszavakkal együtt a cikkek elején jelennek meg. Középtávú tervünk, hogy a cikkek doi-számot kapjanak, (Digital Object Identifier DOI) amely lehetővé teszi, hogy a közlemények bármikor visszakereshetők legyenek, illetve feltétele a PubMed-adatbázisba való későbbi jelentkezésnek is. Bízunk benne, hogy ezen változások találkoznak a szerzők és olvasók igényével is.

A tartalmi megújuláshoz szeretnék felvillantani néhányat a globális kihívások közül, aminek meg kell feleljen a hazai gyógyszerészet. Az egyik az epidemiológiai és mortalitási adatokban a tumoros halálozás fölzárkózott az eddig vezető cardiovascularis halálozás mellé. Szomorú aktualitás, pont a héten jelent meg a hír, hogy hazánk az EU-ban első helyen van a 100 000 lakosra vetített rákos halálozás rangsorában. Ha pedig ez így van, akkor azzal dolga van a *Gyógyszerészetnek*: tudományos igénnyel be kell mutassa az epidemiológiai adatokat, a prevenciós és terápiás lehetőségeket.

A második globális folyamat a digitalizáció. A teljesség igénye nélkül fölsorolok néhányat: AI (artificial intelligence, mesterséges intelligencia) IOT (internet of things, az internetre kötött eszközök sokasága) Big Data (adatbányászat) wearables (testen hordható érzékelők, adatrögzítők). Az idén februárban jelentették be, hogy az FDA törzskönyvezett egy olyan mobiltelefonos applikációt, amivel betegek inzulinterápiáját lehet irányítani, megadva az akár 10 percenkénti beavatkozás lehetőségét. Bővebben következő számunkban olvashat róla.

A harmadik globális folyamat, hogy ipari forradalom korát éljük, aminek egyik legjelentősebb eleme a biológiai forradalom. A 2020-as évben a globálisan legnagyobb forgalmú 15 gyógyszer közül 11 biológiai eredetű vagy biológiai jelúton keresztül fejti ki a hatását (monoklonális antitest, vagy targetált terápia, vagy vakcina). Óriás léptekkel tör előre az immunonkológia: PD-1/PD L-1, azaz a checkpoint inhibitorok, a CAR-T (Chimeric antigen receptor T cell) terápia, a BCMA (B-cell maturation antigen), a BiTE (bispecific T-cell engager). Eddig gyógyíthatatlan betegségeknél kínál új perspektívát a CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, a génszerkesztés svájcibicskája), a génterápia vagy az epigenetikus terápia, a diagnosztika területén az NGS (next generation sequencing, új generációs szekvenálás), a radioaktív diagnosztikumok és egyéb képalkotó eljárások. De itt dörömbölnek az ajtón a teranosztikumok is. Tudom és értem, hogy egy közforgalmú gyógyszertárban dolgozó gyógyszerész soha nem fog Xofigót ($^{223}RaCl_2$) expediálni, mert az radioaktív gyógyszer. De úgy gondolom, hogy meg kell adni az esélyt, hogy olvasson róla.

Kedves Kollégák! A ti munkaruhátok nem a sárga trikó, hanem a fehér köpeny. Én sem vagyok kerékpárszerelő, olajozóval. De a cél nagyon hasonló: menet közben segíteni, hogy együtt még jobb teljesítményt érhessünk el. Célunk, hogy ennek egyik eszköze legyen a *Gyógyszerészet*.

Dr. Varga László
Literatura Medica

Gajdács Márió[1]*, Kárász Sára[1], Rácz Nikolett[1], Puskás Nóra[1], Hódi Krisztina[1], Balog Péter[1], Urbán Edit[2]

A cisztás fibrózis korszerű menedzsmentje II.

Tüneti és célzott farmakoterápia, egyéb terápiás beavatkozások

A cisztás fibrózisos betegek várható élettartamának számottevő növekedésében és életminőségük javulásában jelentős szerepet töltenek be a tüneti és célzott farmakoterápiás szerek. A tüneti vagy „klasszikus" terápiás szerek alkalmazásának célja a betegek légzésfunkciójának javítása és fenntartása, illetve a gastrointestinalis traktus érintettsége esetén a tünetek és a különféle hiányállapotok kezelése. A CF-es betegek farmakoterápiája a 2010-es évek eleje óta drámai változásokon ment keresztül, ugyanis ekkor kerültek forgalomba az első oki terápiás gyógyszerek, a CFTR-modulátorok. A forgalomba hozott szerek tekintetében az úgynevezett CFTR-potenciátoroknak (például ivakaftor) és a CFTR-korrektoroknak (például lumakaftor, tezakaftor, elexakaftor) van legnagyobb jelentősége, melyek konkrétan a betegség patomechanizmusában fő szerepet játszó kloridcsatorna funkciójának helyreállításán keresztül fejtik ki hatásukat. Összefoglalónk második részének célja a cisztás fibrózisban alkalmazott klasszikus és oki terápiás hatóanyagokkal, illetve a fejlesztés alatt álló további szerekkel kapcsolatos szakirodalom összefoglalása.

Kulcsszavak: cisztás fibrózis, CFTR-fehérje, CFTR-modulátorok, tüneti terápia, célzott terápia, átolvasást segítő molekula

Contemporary management of cystic fibrosis – part II.
Symptomatic and targeted pharmacotherapeutic agents have played an important role in increasing the life expectancy and improving quality of life in patients with cystic fibrosis. The use of symptomatic or "classic" therapeutic agents is intended to improve and maintain patients' respiratory function and, in the case of gastrointestinal involvement, to treat symptoms and various deficiencies. Pharmacotherapy for CF patients has undergone dramatic changes since the early 2010s, when the first causal therapeutic drugs, namely the CFTR modulators, were introduced. For marketed agents, the so-called CFTR potentiators (e.g., ivakaftor) and CFTR correctors (e.g., lumakaftor, tezakaftor and elexakaftor) are of the greatest importance; they specifically act through the restoration of the function of the chloride channel, which plays a major role in the pathomechanism of the disease. The purpose of the second part of our review is to summarize the literature on classical and causal therapeutic agents used in cystic fibrosis and novel agents under development.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR-protein, CFTR-modulators, symptomatic therapy, targeted therapy, readthrough molecules

A CISZTÁS FIBRÓZIS „KLASSZIKUS" (TÜNETI) FARMAKOTERÁPIÁJA

A cisztás fibrózisos (CF) betegek gyógyszeres kezelése egészen a 2010-es évekig kizárólag a betegség különféle manifesztációinak a tüneti kezelését foglalta magába, melyeknek célja a betegek légzésfunkciójának javítása és fenntartása, az obstrukció csökkentése, a felhalmozódott nyák mobilizálása, a tartós légúti gyulladás csökkentése, a fertőzések profilaxisa vagy kezelése, illetve a gastrointestinalis traktus érintettsége esetén a tünetek és a különféle hiányállapotok kezelése [1]. Összességében elmondható, hogy a klasszikus farmakoterápiás szerek alkalmazásának fő célja a CF-es betegek életminőségének (quality of life; QoL) fenntartása; ennek megfelelően, ezek a szerek azonban nem képesek a betegség kialakulásáért felelős molekuláris mechanizmusokat befolyásolni, és a betegség életminőségét is csak egyes hatóanyag-csoportok (például antibiotikumok, bronchodilatátorok) képesek jelentékenyen befolyásolni [2]. A CF-es betegek tüneti terápiájában leggyakrabban alkalmazott farmakonok összefoglalása az **I. táblázatban** található. Az itt felsorolt gyógyszerhatóanyagok vagy hatóanyag-csoportok esetén számolnunk kell az azokra (vagy a gyógyszerformára) jellemző mellékhatásokkal, például a β_2-agonista bronchodilatátorok esetén a remegés, szapora pulzus és szorongás, az N-acetilcisztein (NAC) esetén az orrváladékozás, a bőrkiütések, a hirtelen kialakuló légúti szűkület, míg a nebulizált hipertóniás sóoldat esetén légúti irritáció, köhögés súlyosbodása és mellkasi szorító érzés [3]. A szisztémás antibiotikumok **(I. táblázat)** alkalmazása során az egyes csoportokra jellemző mellékhatások

I. táblázat A cisztás fibrózis tüneti terápiájában alkalmazott szerek [3, 9]

Indikáció/hatástani csoport	Leggyakrabban alkalmazott szerek
Bronchodilatátorok	
β_2-agonisták	szalbutamol, terbutalin, levalbuterol
Metil-xantinok	(teofillin)
Antikolinerg-szerek	ipratrópium-bromid
Kombinált készítmények	flutikazon/szalmeterol, mometazon/formoterol, budezonid/formoterol
Mucolyticumok	dornáz-α, guajfenezin, NAC, hipertóniás sóoldat, mannitol
Gyulladáscsökkentők	ibuprofén, montelukaszt, azithromycin, nátrium-kromoglikát, triamcinolon, flutikazon, beklometazon, prednizolon, metilprednizolon
Antibiotikumok	szisztémásan alkalmazva: karbapenemek, fluorokinolokonok, aminoglikozidok, kolisztin nebulizátorral alkalmazható: tobramycin, aztreonam, kolisztin
Vitaminok és nyomelemek szupplementációja	A-, D-, E-, és K-vitamin
Pankreatikus enzimek	pankreatin, pankreasz-lipáz
Étvágy javítása	megesztrol-acetát, ciproheptadin
Osteoporosis és osteopenia kezelése	D-vitamin, Ca, biszfoszfonátok
Hashajtók	dokuzát-nátrium, polietilén-glikol (PEG)
Refluxbetegség kezelése	H_2-receptor-antagonisták (például ranitidin), protonpumpagátlók (például pantoprazol), metoklopramid
Antihisztaminok (H_1-receptor-antagonisták)	cetirizin, loratadin, fexofenadin
Antidepresszánsok	SSRI-k (döntően: fluoxetin)
Immunszuppresszánsok	szisztémás szteroidok, ciklosporin, takrolimusz, mikofenolát-mofetil, poliklonális antitimocita-globulin, alemtuzumab (anti-CD52 receptor antitest)

mellett a diszbiózis és a *Clostridioides difficile* fertőzés, míg a nebulizált antibiotikumokra az orrfolyás, köhögés, légúti irritáció, légszomj és a hang megváltozása lehet jellemző. Az aminoglikozidok iv. alkalmazása során a CF-es betegekben szérumszintjüket nehéz standardizálni, így odafigyelést igényel a potenciális nefro- és ototoxikus mellékhatások elkerülése [4]. A kolisztint döntően inhalációs formában használják multidrog-rezisztens (MDR) Gram-negatív kórokozók eradikálására, ilyenkor a parenteralis kolisztint alkalmazzák, melyet a beteg saját magának is elő tud készíteni.

A nemszteroid (NSAID) és szteroid gyulladásgátlók esetén szintén figyelembe kell venni a csoportspecifikus mellékhatásokat (különösen nagy dózisú alkalmazásuk esetén), és ebben az esetben a mellékhatások kezelésére is figyelmet kell fordítani adjuvánsok alkalmazásával [5]. Az NSAID-ok alkalmazásának jótékony hatására CF-ben egy 1994-ben végzett klinikai vizsgálat hívta fel a figyelmet, ahol a betegek négy éven át, nagy dózisú ibuprofénkezelésben részesültek. A vizsgálat során a kezelt csoportban enyhébb légzésfunkció-csökkenést figyeltek meg a placebo-kontrollcsoporthoz képest, különösen azokban a betegekben, akik 13 évnél fiatalabbak voltak a vizsgálat (terápia) kezdetekor [6]. A teofillin alkalmazása hatásmechanizmusa elviekben indokolható, azonban a nemzetközi ajánlások alapján nem javasolt, mivel CF-es betegekben gyorsabban metabolizálódik, így gyógyszerszintje nem szabályozható megfelelően. Az azithromycin alkalmazása antibakteriális hatásán túl gyulladásgátló tulajdonságai miatt is indokolt: a szer képes jelentősen csökkenteni a légúti gyulladás mértékét, így csökkentve a betegek tüneteit [7]. A CF-es betegekben és hozzátartozóikban sokkal gyakoribb a szorongás és a depresszió mértéke, mint az átlagpopulációban; ez a tendencia sok más súlyos, krónikus betegség esetén megfigyelhető. A depresszióban vagy más hangulatzavarokban szenvedő CF-es betegeknek rosszabbak az életkilátásai, csökkent az adherenciájuk és gyakrabban alakulnak ki a pulmonaris exacerbációk (PEx) [8].

A betegek gastrointestinalis érintettsége (és a következményes malabszorpció és alultápláltság) miatt mindenképp szükség van az emésztőenzimek, az esszenciális zsírsavak pótlására, az étrend kiegészítésére és összességében az energiabevitel növelésére. A CF-es betegek táplálására számos nemzetközi irányelv (például a 2016-ban publikált

ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline) létezik, a CF betegség táplálkozási konzekvenciáinak menedzsmentjére [10]. A megfelelő tápláltság (beleértve az étrend módosítását, betegségspecifikus CF-tápszerek alkalmazását, az enteralis tápláláskiegészítést, illetve a szondán keresztüli tube-feeding-et) és a rendszeres testmozgás segítségével csökkenthető a PEx-ek előfordulása és az oszteoporózisrizikó [11].

A betegség előrehaladtával a betegeknek gépi lélegeztetésre (noninvazív, majd invazív) is szüksége lehet. Az International Society for Heart and Lung Transplantation Registry (ISHLT) adatai alapján felnőttekben világszerte évente >4000 tüdőtranszplantáció (LuTx) történik: a LuTx legfőbb indikációja az előrehaladott krónikus obstruktív tüdőbetegség, interstitialis tüdőbetegségek és a primer pulmonaris hipertenzió mellett az előrehaladott, súlyos CF diagnózisa [12]. A világ első LuTx-jét 1963-ban végezték (*James D. Hardy* és csapatának nevéhez fűződik), azonban a beteg csupán néhány napig élt túl, és a későbbi transzplantációs próbálkozások is hasonló eredménnyel zárultak, egészészen addig, míg a ciklosporint be nem vezették a klinikai gyakorlatba immunszuppresszánsként. Európában az Eurotranszplant rendszer koordinálja a szervtranszplantációkat, a tüdőtranszplantáltak közül a CF-es betegek a legfiatalabb korúak. Magyarországon 2016 óta 14 felnőtt CF-es beteg részesült tüdőtranszplantációban, 1 beteg pedig egy kombinált tüdő- és vesetranszplantációban részesült [13]. A *Burkholderia cepacia complex*, a nemtuberkulózis mycobacterium, a *S. maltophilia* vagy XDR *P. aeruginosa* kolonizáció a tüdőben számos nemzetközi kezelési protokollban egyéni elbírálásra szorul vagy egyenesen kontraindikációnak számít a tüdőtranszplantáció mérlegelése esetén mivel nagyon gyakori a rossz prognózisú kimenetel és a kolonizációból eredő reinfekció [14]. A transzplantáció szempontjából a rossz tápláltsági állapot is rizikófaktor, mivel közvetlenül és kedvezőtlenül befolyásolja a transzplantáció kimenetelét.

A CISZTÁS FIBRÓZIS CÉLZOTT TERÁPIÁJA, CFTR-MODULÁTOROK FARMAKOLÓGIÁJA

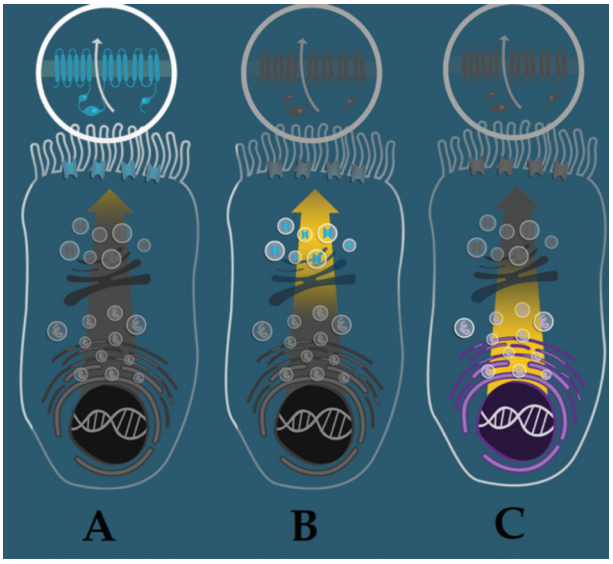
A dornáz-α-t már közel 30 éve alkalmazzák, forgalomba hozatali engedélyét az Amerikai Gyógyszerügynökségtől [FDA] 1993. december 30-án kapta meg, azonban mégis érdemes kiemelni, hiszen ez volt az első gyógyszerkészítmény, melyet kifejezetten CF-es betegek kezelésére törzskönyveztek, a „standard" (tüneti) terápiákkal kombinációban. A dornáz-α megjelenése előtt az N-acetil-cisztein és a hipertóniás sóoldat volt elérhető a felhalmozódó nyák mobilizációjára. A dornáz-α volt az egyik első úgynevezett *orphan drug* (azaz olyan gyógyszerkészítmény, melyet egy ritka betegség kezelésére törzskönyveztek) amelyet kifejezetten CF-es betegeknek, aeroszol formában történő alkalmazásra fejlesztettek ki [15]. A dornáz-α forgalomba hozatalát a biotechnológia robbanásszerű fejlődése tette lehetővé; a gyógyszer rekombináns humán dezoxiribonukleáz I-et (vagy rhDNáz-t) tartalmaz, melyet általában kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtvonalban állítanak elő. Kémiailag egy 260 aminosavból álló, 37,000 Dalton tömegű glikozilált enzim. Előállítását és alkalmazását az indokolta, hogy előzőekben (az 1950-es években) szarvasmarha DNáz használatával próbálkoztak a sűrű, purulens légúti szekrétumok feloldására. Ez a formuláció azonban erős antigenitása miatt gyakran allergiás reakciókat és bronchialis irritációt indukált (feltehetően azért, mert proteázokkal, például tripszinnel és kimotripszinnel volt kontaminálva), ezért az 1970-es években kivonták a klinikai alkalmazásból. A DNáz I a sűrű, felhalmozódott légúti nyákban bontja el a felhalmozódott, neutrofil eredetű DNS-t, ezzel csökkentve a nyák viszko-elaszticitását. A dornáz-α optimális enzimatikus aktivitásához bivalens kationok (Ca^{2+} és Mg^{2+}) megfelelő koncentrációja szükséges, a kationok hiányában a DNS-hidrolizáló kapacitása 10-100-szorosára csökken *in vitro*. Az optimális aktivitását 5,5–7,5 közötti pH-n éri el, és a szarvasmarha-eredetű enzimhez hasonlóan inaktiválódik a hő (körülbelül 100 °C) hatására. *In vivo* körülmények között a légúti nyák pH-ja és ionkoncentrációja megfelelő a dornáz-α enzimatikus aktivitásához [16]. Más DNázok (például DNáz II) is rendelkezhetnek terápiás potenciállal, azonban más hasonló enzimet még nem hoztak forgalomba és nem is folyik ilyen jellegű klinikai kutatás. A CF-es betegek kezelésén túl, napjainkban már szarkoidózisban és a nem CF-es, atelektáziás újszülöttek légzésfunkciójának javítására is alkalmazzák. A dornáz-α légúti alkalmazása során a szisztémás keringésbe jutó szer mennyisége elhanyagolható, hatását kizárólag lokálisan fejti ki, majd gyorsan inaktiválódik; gyógyszerinterakciók nem jellemzőek. Alkalmazása során az alábbi mellékhatásokat figyelték meg: orrfolyás, bőrkiütések, láz, hang megváltozása, légzésfunkció tranziens csökkenése és haemoptysis.

II. táblázat CFTR-modulátorok és hatásmechanizmusuk [18, 19, 21, 22]

Modulátor	Hatásmechanizmus
CFTR-potenciátorok (pl. ivakaftor):	A CFTR-fehérje aktivitását a potenciátorok fokozzák, melyeknek következtében az ionáramlás optimálisabbá válik, megnövelik a CFTR-nyitási képességét és a kloridion-transzportot. Működésüknek előfeltétele, hogy a fehérje a sejtfelszínen legyen [18].
CFTR-korrektorok (pl. lumakaftor, tezakaftor, elexakaftor):	A fehérje szerkezeti hibáit javítják, ezáltal elősegítik az intracelluláris mobilitásukat, megnövelik a CFTR-fehérjék expresszióját a sejtfelszínen, ahol hosszabb időt tudnak tölteni [19].
CFTR-stabilizátorok:	Megnövelik a CFTR-fehérjék tartózkodási idejét a sejtmembránban. Kötik a fehérjét a membránhoz vagy megakadályozzák a korai degradációját.
CFTR-amplifikálók:	Stabilizálják a naszcens CTFR mRNS-t, elősegítik a traszlációt a mutációtól függetlenül. Erősítik a korrektorok, potenciátorok hatását. Szelektíven növelik a CFTR-expressziót és funkciót.
Genetikai kód átolvasását segítő (ún. readthrough) molekulák:	A korai stop-kodon (X-szel jelölik) mutációkat javítják. Számos genetikai betegségben új terápiás lehetőség, amelynek célja a genetikai defektus (nonsense mutációk) kijavítása kis molekulákkal (pl. ataluren). A korai stop kodont kikerülve segíti a mRNS folyamatos átírását, helyreállítja a funkcionális fehérje expresszióját. A világban 27 nonsense mutációt azonosítottak, amely a CF-es betegek 10%-át érinti [21, 22].

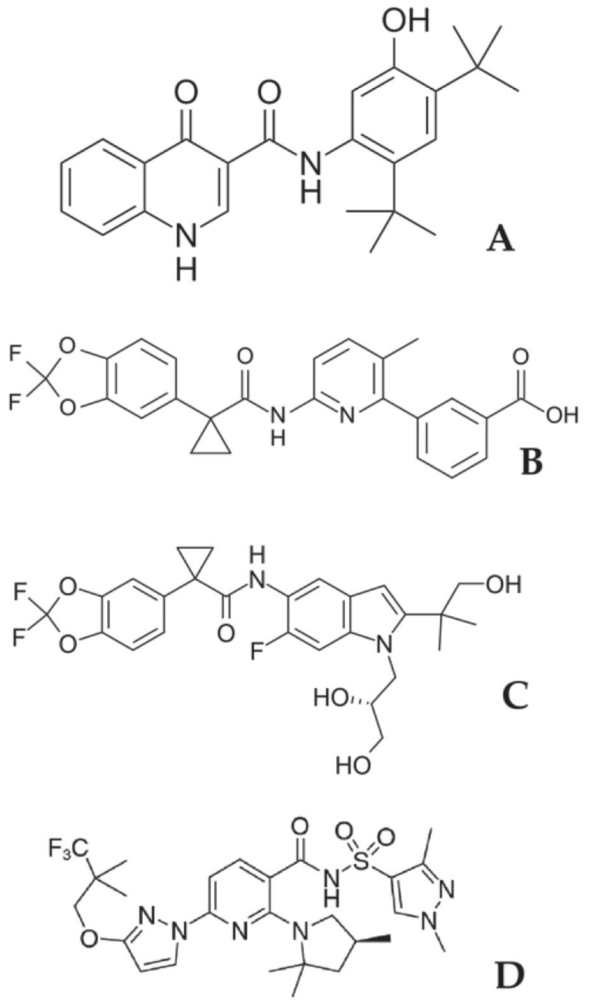
A CF-es betegek farmakoterápiája a 2010-es évek eleje óta drámai változásokon ment keresztül, ugyanis ekkor kerültek forgalomba az első CFTR-modulátor típusú gyógyszerek. Az American Cystic Fibrosis Foundation (ACFF) egyik fő célja, hogy támogassa olyan gyógyszerek kifejlesztését, amelyek a CFTR-fehérje fenti, specifikus hibáit célozzák meg [17]. Ezek a hatóanyagok már oki terápiának tekinthetőek, hiszen a transzportfehérje elégtelen működésének javítását célozta meg, amellyel elérték, hogy javult a csatornában a kloridion-áramlás, a tüdőben és más szervekben a nyálkahártya hidráltsági állapota.

A modulátorok a hatásukat számos hatásmechanizmuson keresztül képesek kifejteni **(II. táblázat, 1. ábra)**.



1. ábra A CFTR-modulátorok és amplifikálók (C) [20] lehetséges mechanizmusai: potenciátorok (A), korrektorok (B)

A CFTR-korrektorokat olyan megfontolásból tervezték, hogy javítsák a fehérjék szerkezetét, az intracelluláris mozgásukat, a sejtfelszínen való expresszójukat, míg a potenciátorokat azért, hogy növeljék a mutáns, de „javított" CFTR felszíni aktivitását. Ezen innovatív *orphan drugok* közül jelenleg négy CFTR-modulátor gyógyszerkészítmény kapott forgalomba hozatali engedélyt az FDA által: az ivakaftor, az ivakaftor/lumakaftor, ivakaftor/tezakaftor, ivakaftor/elexakaftor/tezakaftor kombináció **(2. ábra)** [3]. Akármilyen CFTR-modulátor terápia megkezdése előtt a CFTR-fehérjék funkcionális vizsgálata, illetve genetikai elemzése szükséges (az FDA vagy az Európai Gyógyszerügynökség által validált genetikai vizsgálattal, amit általában bidirekcionális szekvenálásban határoznak meg), mivel a CFTR-modulátorok csak a megfelelő, specifikus genetikai mutáció(k) megléte esetén alkalmazhatók [23]. Ezen túlmenően, a kezelés során néhány vitálparaméter folyamatos követése szükséges, mint a különféle laborvizsgálatok (máj-, vesefunkció), hematológiai vizsgálatok, légzésfunkció-vizsgálat (forszírozott vitálkapacitás, spirometria, LCI, FEV_1), testtömegindex (BMI), testtömeg, testhossz percentilek, EKG-vizsgálatok, a betegből vett minták/szekrétumok mikrobiológiai vizsgálata (tenyésztéssel és/vagy molekuláris biológiai módszerekkel), akut, antibiotikum-kezelést igénylő PEx-ek gyakorisága, súlyossága, krónikusan inhalált antibiotikum-igény alakulása, pancreasműködés értékelése (szérumban az immunoreaktív tripszinogén, székletben a pancreasspecifikus elasztáz 1 koncentrációja),



2. ábra A jelenleg forgalomba hozott CFTR-modulátorok szerkezeti képletei. A: ivakaftor; B: lumakaftor; C: tezakaftor; D: elexakaftor

CFTR-fehérje funkcionális vizsgálata (például verejtékklorid-koncentráció), látásvizsgálatok, szembelnyomás mérés (a iatrogén glaukóma megelőzése érdekében), egyéb gyógyszerek szedése esetén terápiás gyógyszerszint-monitorozás (TDM), a beteg életminőségének változása (életminőség [quality of life] kérdőív segítségével) [24, 25].

Ivakaftor (CFTR-potenciátor, Kalydeco®)

Az ivakaftor hatását úgy fejti ki, hogy meghosszabbítja a CFTR-fehérjék nyitvatartási idejét. Az ivakaftor (fejlesztési kódszáma: VX-770) volt az első forgalomba hozott CFTR-modulátor gyógyszer, amelyet 2012-ben engedélyeztek az Egyesült Államokban [18]. A fejlesztő cég a Vertex Pharmaceuticals, amely hatalmas erőforrásokat fordít az orphan drugok fejlesztésére, a jelenleg engedélyezett CFTR-modulátorok szabadalmi jogának mindegyikét ők birtokolják. A tabletta jelenleg már 6 hónapos kor felett alkalmazható az úgynevezett gating mutációkban. Az első két klinikai vizsgálat során az ivakaftor hatékonyságát olyan betegekben vizsgálták, akik G551D-mutációval rendelkeztek, az ezt követő klinikai vizsgálatokban további Class III. mutációkban (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N és S549R mutációk) is megvizsgálták a hatékonyságát. A preklinikai eredmények alapján alkalmazása jelenleg további 37 mutációban is engedélyezett [26].

Mivel ezek a mutációs típusok a CF-es betegek 3-5%-át érintik, az ivakaftor összességében egy szűk betegcsoportnak az életminőségét volt képes javítani; „proof-of-concept" szempontból azonban az ivakaftornak rendkívüli jelentősége volt, hisz igazolta, hogy a CFTR-modulátoroknak létjogosultsága lehet a klinikumban [27]. Későbbiekben, más mutációkban (Class IV: R117H, Class II: F508del/F508del) is kipróbálták, de a klinikai javulás döntően a felnőtt betegekben volt megfigyelhető, ami mérsékeltebb volt, mint a Class III. mutációkban. A kezdeti eredmények azt mutatták, hogy a légzésfunkciós paraméterek mérsékelten javultak, a PEx-ek gyakorisága, és a verejtékklorid-koncentráció csökkent, a betegek testtömege gyarapodott a vizsgálati periódusban (48 hét). A CFTR-modulátorok közül az ivakaftorral rendelkezünk a legtöbb klinikai tapasztalattal (mind mono-, mind kombinációs terápiában), és a legtöbb klinikai vizsgálat is erre a szerre vonatkozik.

Az ivakaftor *per os* adagolását követően hatékonyan felszívódik a gyomor-bél rendszerből, annak ellenére, hogy a molekula lipidoldékonysága viszonylag alacsony (<0,05 μg/ml). A szer adagolása általában napi 125–250 mg-os dózisban ajánlott, ebben a dózistartományban a szer lineáris farmakokinetikai profilt követ. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}) a platóját ≥375 mg dózisnál éri el [3, 28]. A maximális koncentrációt 4 óra múlva éri el. A zsírban gazdag étel négyszeresére növeli a gyógyszerexpozíciót, 3,5 nap múlva éri el a *steady state* állapotot (azaz az állandósult plazmaszintet). Legalább 99%-a elsődlegesen albuminhoz, kisebb mértékben α_1-savas glikoproteinhez és humán γ-globulinhoz kötődik [3]. Más, erős plazmafehérje-kötődésű gyógyszerek a kötésből kiszoríthatják, így a szérumszintjük megváltozhat. Az ivakaftor a CYP450 (CYP3A4, CYP3A5) rendszeren keresztül történik a májban, legfontosabb metabolitjai (M1: hidroxi-metil-ivakaftor és M6: ivakaftor-karboxilát) közül az M1 az anyamolekula

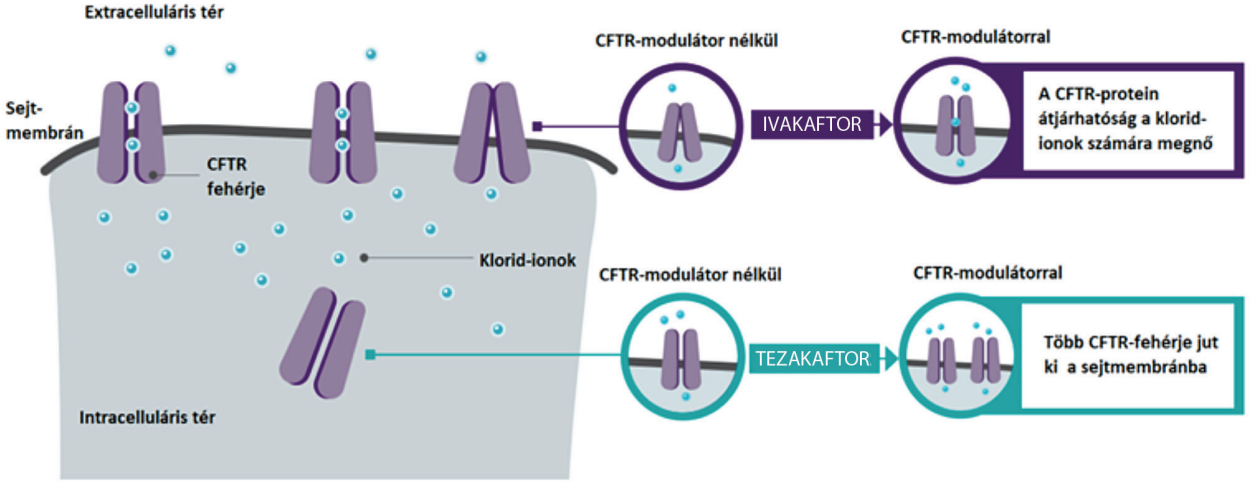
hatásának 1/6-ával rendelkezik, míg az utóbbi farmakológiailag inaktív [3, 28]. Féléletideje közel 13 óra, 87%-a az epén át a széklettel ürül M1-metabolit formájában. Az inaktív metabolitot a májsejtek távolítják el, melyek a membránhoz kötött Na-független szerves aniontranszporter-fehérje segítségével választják ki azt. Az anyagvegyület és a metabolitok szintjének mérését a kiválasztott anyagcseretermékekben ^{14}C-jelölt származékok felhasználásával végzik. Más gyógyszerrel vagy étellel együtt adva hatása fokozódhat (flukonazol, ketokonazol, grépfrút) vagy csökkenhet (rifampicin). Az ivakaftor *in vitro* kísérletekben erős P-glikoprotein (ABCB1-transzporter) gátlószernek bizonyult. Ezek a transzporterek kationos vegyületeket, toxinokat és számos gyógyszert (például kemoterápiás szerek, antibiotikumok, epilepsziaellenes szerek, allergiaellenes szerek) pumpálnak ki a sejtekből; azonban a klinikai vizsgálatokban ezt a hatását nem igazolták, így gyógyszer-interakciók szempontjából nem tűnik relevánsnak [3, 28].

Ivakaftor/lumakaftor (CFTR-potenciátor+korrektor, Orkambi®)

A lumakaftor (fejlesztési kódszáma: VX-809) volt az első generációs korrektor, amellyel helyreállítható a F508del szerkezeti hibája, és ezzel elérhető, hogy a bronchialis epitélsejtekben a CFTR-aktivitás 14%-ra emelkedett az F508del homozigóta betegekben is [3, 29]. Dózisfüggő módon csökkentette a verejtékklorid-koncentrációt, de látványos légzésfunkciós javulást nem eredményezett. Megjegyzendő, hogy a mutáns F508del nem csak strukturálisan károsodott, de csökkent a sejtfelszíni aktivitása és stabilitása is. Ivakaftorral kombinálva az aktivitása 25%-ra nőtt, a FEV_1 értékek mérsékelt növekedéséhez (3-4%) vezetett, a PEx számát csökkentette az F508del homozigótákban; ezzel szemben, akik egy kópiával rendelkeztek, nem mutattak javulást [3, 29]. Ezután fogalmazták meg, hogy a tartósan alkalmazott, kombinált kezelés megfelelőbb az F508del homozigóta betegek kezelésére. A ivakaftor/lumakaftor 2 év felett alkalmazható, azonban a hat év feletti korosztályban volt látványos a lung clearence index (LCI) javulása. A korán indított terápia hasznos lehet a többszervi érintettség kezdetének és progressziójának elodázásában. Plazmafehérje-kötődése 99% (döntően az albuminhoz és a savas α_1-glikoproteinhez), nem kötődik a vörösvértestek felszínéhez az ivakaftorhoz hasonlóan. Metabolizmusa döntően a CYP450 enzimeken (90%-ban a CYP3A4-en) keresztül történik, a fő metabolitként az M28-LUM-ot azonosították, mely az anyavegyülethez hasonló farmakológiai hatással rendelkezik [30].

Ivakaftor/tezakaftor (CFTR-potenciátor+korrektor, Symdeko®)

A lumakaftor farmakológiai és farmakokinetikai sajátosságának javítása (bronchokonstrikció, dyspnoe csökkentése, CYP3A4 indukció gátlása) céljából fejlesztették ki a tezakaftort (fejlesztési kódszáma: VX-661). A tezakaftor és ivakaftor kombináció **(3. ábra)** lényegesen javította a betegek klinikai státuszát, a FEV_1-értéket, a fent említett mellékhatások elvétve fordultak elő, és a még reziduális CFTR-funkcióval rendelkező F508del heterozygotákban is hatékonynak bizonyult. Az FDA először a 12 éven felüliek



3. ábra Az ivakaftor/tezakaftor (CFTR-potenciátor+korrektor, Symdeko®) hatásmechanizmusa [31]

(F508del homo- és heterozigóták) kezelésére törzskönyvezte használandó gyógyszerként a kombinált készítményt, később az alkalmazhatósági életkort 6 évre csökkentették, és 26 további mutációban is hatékonyak találták [31, 32]. Az első klinikai vizsgálatok 2015-ben értek véget, jelenleg fázis III. vizsgálatok folynak az ivakaftor/tezakaftor kombináció hatékonyságának vizsgálatára az F508del heterozigóta (a 2. mutáció Class III-beli) egyénekben. A tezakaftor lineáris farmakokinetikát követ a 10–300 mg-os *per os* dózistartományban, e dózistartomány felett nem lineáris farmakokinetika jellemzi. A tezakaftor c_{max} értékét 3 óra múlva éri el, a steady-state szintet 8 nap múlva éri el. Legalább 99%-a elsődlegesen albuminhoz kötődik, a metabolizmusa a májon keresztül (CYP3A4, CYP3A5) történik. A klinikai vizsgálatok során a tezakaftor három főbb keringő metabolitját azonosították *in vivo* (M1-TEZ, M2-TEZ és M5-TEZ), melyek közül az M1-TEZ ugyanolyan hatással rendelkezik, mint az anyamolekula, az M2-TEZ az anyavegyület farmakológiai hatásának töredékével bír, míg az M5-TEZ inaktív [3, 31, 32]. Más gyógyszerrel vagy étellel adva hatása fokozódhat (flukonazol, ketokonazol, grépfrút) vagy csökkenhet (rifampicin). Féléletideje közel 60 óra, 72%-a széklettel ürül, a szer elminációját a beszűkült vesefunkció nem befolyásolja. Klinikai alkalmazása mellett szól, hogy a gyógyszerinterakciók száma és szintje jóval kisebb a lumakaftoréhoz képest, például fogamzásgátlók szintjének módosítására nincsen szükség egyidejű kezelés alatt.

Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (CFTR-potenciátor+korrektor+korrektor, Trikafta™)

Az ivakaftor, lumakaftor és tezafaktor az úgynevezett első generációs CFTR-modulátorok, míg az elexakaftor (VX-445) már a második generációs (vagy újgenerációs) CFTR-korrektorok csoportjába tartozik. A fix dózisú hármas gyógyszer-kombináció (Trikafta) tabletta kifejlesztésének célja a leggyakoribb CFTR-mutációt hordozó betegek (F508del) hatékonyabb kezelése volt [33]. A vizsgálatok alapján jelentősen javult a betegek klinikai állapota, légzésfunkciója, életminősége összehasonlítva a placebo-kontrollcsoportéval, és a kettős kombinációs készítménnyel kezeltekkel szemben. 2019. októberétől ez a szer is adható (FDA engedéllyel) 12 éven felülieknek, akik ≥1 F508del mutációval rendelkeznek, az EMA befogadás folyamatban van. A gyógyszer két korrektor komponense szinergisztikus kölcsönhatás nyomán növeli a szerkezetileg korrigált fehérje mozgását a sejtben, mindkettő más-más helyen kapcsolódik hozzá, hatásuk összeadódik. Ezzel egy időben az ivakaftor pedig potenciálja az CFTR-pumpa aktivitását (az ionáramlás 1,5–3-szorosára nő már 4 hetes kezelés után, a verejtékkloridszint 40–45 mmol/l-rel csökkent) [34]. Az elexakaftor farmakokinetikája megegyező volt a CF-es betegekben és az e gyógyszert szedőkben és az egészségesekben. Az orális biohasznosíthatóság mértéke 80%, a c_{max}-ot 6 óra múlva éri el. A zsírban gazdag étel 2,5-szeresre növeli a gyógyszer expozíciót, a steady state (állandósult plazmaszint) állapotot 14 nap alatt éri el; az elexakaftor lineáris farmakokinetikát követ a 100–400 mg-os dózistartományban [34, 35]. Legalább 99%-a elsődlegesen albuminhoz kötődik, a metabolizmusát a CYP3A4, CYP3A5 enzimek végzik, metabolitja farmakológiailag aktív.

CFTR-MODULÁTOROK KÖZÖS JELLEMZŐI, MELLÉKHATÁSPROFIL

Összefoglalva elmondható, hogy a többszörös kombinációk hatékonysága jelentősen nagyobb, mint a kettős kombinációban vagy a monoterápiában alkalmazott modulátoroké [3]. Alkalmazásuk következtében (kombinációdependens módon) javul a betegek életminősége és a túlélés, a PEx-ek száma csökken, BMI-indexe, légzésfunkciója (FEV_1, LCI), a képalkotó diagnosztikával jellemezhető paraméterek, és a hasnyálmirigy-funkció; a CFTR-fehérje aktivitása akár elérheti a normál CFTR-aktivitás 50%-át, a verejtékklorid koncentrációja 50 mmol/l alá csökken.

Mivel minden CFTR-modulátort a májenzimek metabolizálják, enziminduktor- vagy inhibitor típusú gyógyszerek (vagy táplálkozás során bevitt egyéb anyagok, étrend-kiegészítők) együttes alkalmazása esetén feltétlenül gondolni kell a potenciális interakciókra. Erős CYP-enzim induktorok (például a rifampicin, fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin, az orbáncfüvet tartalmazó készítmények) vagy erős inhibitorok (például a klarithromycin, diltiazem, itrakonazol, ritonavir, verapamil és a grépfrútlé) együttes szedését mindenképpen kerülni kell a CFTR-modulátorokkal [35]. Gyenge CYP-inhibitorok esetén az esti adag vagy az extra ivakaftor elhagyása elegendő lehet, míg erős inhibitorok esetén a napi 2 tablettát 3-4 naponta kell bevenni, az esti adag vagy az extra ivakaftor elhagyásával. A CYP-enzimek a lumakaftor

III. táblázat A forgalomban lévő CFTR-modulátorok mellékhatásprofilja [3, 29]*

GYOMOR-BÉL RENDSZER	LÉGÚTI	EGYÉB
hasi diszkomfortérzés	torokfájás (rövid ideig)	fejfájás
hányinger, hányás, hasmenés	orrdugulás	homályos látás
étvágytalanság	köhögés	retinaleválás
sárgaság	dyspnoe	hipertónia
SGOT, SGPT emelkedés	**mellkasi fájdalom**	**sötét vizelet**
székrekedés	láz	myopathia

*a félkövér betűvel jelölt mellékhatások megjelenése esetén orvosi felügyeletre vagy akár a gyógyszer elhagyására lehet szükség

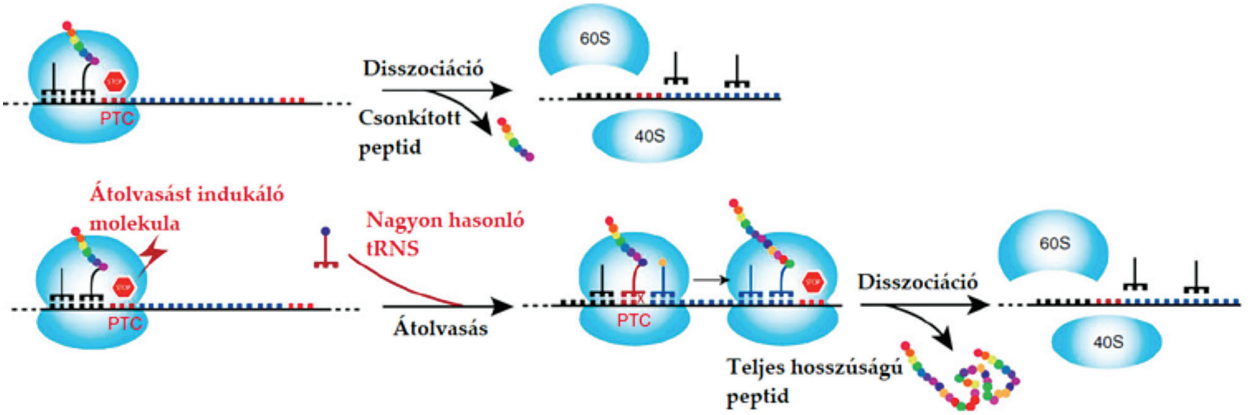
metabolizmusát befolyásolják a legkevésbé, ha a beteg már régóta kap lumakaftort és CYP3A4 induktort/inhibitort igényel, akkor nincs szükség a dózis módosítására. Ha CFTR-modulátort valamilyen oknál fogva abba kell hagyni, a kezelés újraindításakor a kezelés első hetében fél dózist, második héttől kezdve teljes dózist kell kapnia a betegnek [3]. Enyhe és középsúlyos vesefunkciózavar esetén (clearence: 30–90 ml/min) dózist változtatni nem szükséges, súlyos veseelégtelenségben (<30 ml/min) kevés a tapasztalat, ezért óvatosság szükséges. Májfunkciós zavar esetén a Child–Pugh szerinti 1-es stádiumbesorolás esetén nincs szükség dózismódosításra, 2-es stádiumnál dózis felezésre, 3-4-es stádiumnál pedig a gyógyszer elhagyására van szükség [3, 29]. A CFTR-modulátorok alkalmazásakor tapasztalható leggyakoribb mellékhatásokat a **III. táblázat** foglalja össze.

A CISZTÁS FIBRÓZIS TERÁPIA JÖVŐJE: JELENLEG FEJLESZTÉS ALATT ÁLLÓ SZEREK

A vizsgálatok eredményei észszerű magyarázattal szolgáknak arra, hogy a kloridion-transzport farmakológiai modulációja, amely megcélozza a mutáns CFTR-fehérje vagy alternatív ioncsatornák működésének javítását, potenciálását, kompenzálni képes a genetikai hiba miatti funkciókárosodást, és mint kitűzött cél, helyénvaló. Fontos az alternatív szerek megjelenése, mert a betegek nem egyformán reagálnak a gyógyszerekre, illetve a betegek egy részét érinthetik súlyos vagy kevésbé súlyos mellékhatások, gyógyszerkölcsönhatások, melyek módosíthatják a hatékonyságot. Továbbra is nagy problémát jelent az F508del heterozigóta betegek kezelése (akik a 2. mutáció miatt minimális funkcióval rendelkeznek), hiszen ők jelentik a CF-es betegek körülbelül 90%-át [36].

A jövő célkitűzései között szerepelnek új és hatásosabb, valamint egyénre szabott CFTR-korrektorok, potenciátorok, amplifikálók, stabilizátorok, illetve alternatív csatornára ható, epithelialis nátriumcsatorna (ENaC) aktivitását gátló szerek, kalcium-aktivált kloridcsatorna-potenciátorok kifejlesztése, amelyek elsősorban kombinációban alkalmazva javíthatnák, kompenzálhatnák a CFTR-fehérjék nem megfelelő működését [37]. Ez a stratégia megvalósíthatja az individualizált kezelést CF-es betegekben. A Vertex Pharmaceuticals a VX-659 jelű vegyület klinikai vizsgálatát végzi (Fázis II.), melyek hármas kombinációs alkalmazásban terveznek piacra dobni VX-659/tezakaftor, ivakaftor kombinációban. A Vertex Pharmaceuticals a VX-371 jelű vegyülete (Fázis I.) epithelialis nátrium-csatorna (ENaC) gátló hatású. Az ENaC túlzott működése nátriumot és vizet von el a légúti nyálkahártyákról, így hozzájárul a CF-re jellemző nyák viszkozitásának növekedéséhez. Idővel egyéb kompetitor gyógyszercégek is megjelentek a piacon a saját fejlesztési portfóliójukkal, melyben hasonló gyógyszereket/gyógyszerkombinációkat kívánnak forgalomba hozni, mint a Vertex Pharmaceuticals: az Abbvie/Galapagos gyógyszercég dupla, illetve tripla kombinációban tervezi forgalomba hozni a fejlesztett vegyületeit (Fázis I–II.), a Proteostasis Therapeutics vegyületei (amplifikáló: nezolikaftor/PTI-428, korrektor: pozenakaftor/PTI-801, potenciátor: dirokaftor/PTI-808) és a Nivalis Therapeutics fejlesztései [38, 39].

A DNS bázissorrendjét mutációk, leolvasási kereteltolódás, deléciók és inzerciók változtathatják meg, ami az mRNS-re átíródva, szerkezetének megváltozását eredményezi. Ennek eredményeképpen szerkezetileg és funkcionálisan is megbomlott fehérje képződik. A genetikai hibák között az egyik legsúlyosabb az úgynevezett nonszensz mutációk, ami miatt a DNS-ben és mRNS-ben egyaránt korai stop kodon jön létre és ez minimális vagy nulla funkcióval rendelkező, korán degradálódó fehérje szintéziséhez vezet. A nonsense mutációk felelősek



4. ábra A read-through molekulák feltételezett hatásmechanizmusa [42]. PTC: korai terminációs kódon

a genetikai betegségek körülbelül 20%-ért és a CFTR-mutációk (Class I) 10%-ért [40]. A nonsense mutációval rendelkező CF-es betegekben csonkolt CFTR-fehérje képződik, vagy egyáltalán nem termelődik, ami esetleg minimális funkcióval vagy funkcióvesztéssel társul és súlyos klinikai prezentációban nyilvánul meg. Jelentős kihívást jelentenek ezek a mutációk, hiszen ellentétben más mutációkkal, ebben a csoportban egyelőre még várat magára a terápiás áttörés. Ezeknek a hibáknak a javítása farmakológiai beavatkozással nagyon nehéz, azonban a genetikai hibát átolvasó (úgynevezett read-through) molekulák alkalmazása és forgalomba hozatala jelentősen javítaná ezen betegek prognózisát **(4. ábra)**. Sajnos kevés olyan molekula létezik, amely képes a genetikai kód átolvasásának facilitálására. Ilyenek az aminoglikozidok (gentamycin, apramycin, geneticin és az amikacin), melyek úgy fejtik ki hatásukat, hogy lefedik a stop kodont, így lehetővé téve a teljes hosszúságú fehérje szintézisét [41]. Alkalmazásukat gátolja jelentős toxicitásuk és nem specifikus aktivitásuk, melynek következtében a normál hosszúságú fehérjeszintézis végét jelentő stop kodonok felett is elsiklanak.

A baktériumokban az aminoglikozidok a riboszomális RNS (rRNS) dekódoló régiójához kötődve a fehérjeszintézist (transzláció) gátolják. Bizonyos nonszensz mutációk által mediált humán genetikai betegségekben (például CF, Duchenne-féle dystrophia musculorum progressiva, lizoszomális raktározási betegségek, mint mucopolysacharidosis I) az aminoglikozid antibiotikumok a fenti mechanizmus szerint elnyomják a stop kodont, de elősegítik egy közel rokon aminosav beépülését a képződő fehérjeláncba, és nem csökkentik a transzlációt, hanem kiteljesítik, ami akár normál hosszúságú CFTR-fehérjét eredményezhet [42]. Az apramycin volt az első antibiotikum, amelynek elsődleges hatásmechanizmusa nem a transzláció mérséklésén alapult. A vizsgálatok feltártak alternatív kötőhelyeket a rRNS dekódoló régiójában, ahova a különféle aminoglikozidok bekötődnek és befolyásolni tudják a transzlációt. Ebben a bonyolult folyamatban kötődhetnek még tRNS-hez, mRNS-hez és enzimekhez. A gentamycin, geneticin kezelés részlegesen helyreállítja a mutáns CFTR-funkciót azáltal, hogy a korai stop kodon átolvasását stimulálja. Ennek a hatékonysága alacsony, de ez a minimálisan megemelkedett fehérjefunkció klinikailag javíthatja a kevésbé súlyos fenotípust. Új, szintetikus aminoglikozid, a negamycin már nem rendelkezik antibakteriális hatással, ototoxicitással, és *per os* alkalmazható [43]. További, már ismert gyógyszermolekulák, melyek a CFTR-dependens kloridtranszportot indukálni képesek a nonsense mutációt (például G542X) tartalmazó sejtekben *in vitro* és állatkísérletes modellben: a cikloheximid, kolchicin, eszcin, oxibendazol, egyes kortikoszteroidok, pironaridin, doxorubicin, para-amino-benzoesav. Összehasonlításképpen, az ivakaftor 10% fölé képes emelni a CFTR-mediált kloridion-áramlást, míg az eszcin ezt 35–45%-ra növeli a D542X/F508del pozitív légúti sejtekben. Az eszcin hatásmechanizmusa kettős, az átolvasást elősegíti, illetve gátolja a nonszensz mutáció miatt megrövidült mRNS degradációját. Az **ataluren** egy oxadiazon-származék (fejlesztési kódszám: PT124; PTC Therapeutics), amelyet az EMA engedélyezett a Duchenne-féle izomdisztrófia kezelésére, olyan 5 évnél idősebb, járni képes betegek esetén, akik legalább egy nonszensz mutációval rendelkeznek a disztrofin génben [44]. Az ataluren a korai stop kodon átolvasását megkönnyíti, de nem befolyásolja a normál

hosszúságú fehérjeszintézis végét lezáró stop kodon aktivitását, nem rendelkezik az aminoglikozidok toxikus tulajdonságával (de kombinációban nem szabad alkalmazni ezekkel a vegyületekkel), potenciális terápiás eszköz a nonszensz mutációk kezelésére, különösen azokban az esetekben, amelyekben a korai stop kodon az UGA. Mivel a transzláció helyreállítása ígéretes stratégia a nonszensz mutációk kezelésében CF-ben, ezért jelenleg is folynak a vizsgálatok az ataluren potenciális alkalmazására ebben a kórképben.

A CFTR-modulátorokon és a transzlációjavító szereken túlmenően, számos más területen (mukociliáris clearance-t befolyásoló szerek, gyulladáscsökkentő szerek, antimikrobiális szerek különféle formulációi, tápszerek és antioxidánsok) folynak kutatások a CF-es betegek terápiájára [3, 29, 45]. A „klasszikus" farmakológiai beavatkozási lehetőségek alternatívák (mind a tüneti, mind a célzott szerek) mellett fontos említést tenni az úgynevezett „emerging" terápiás lehetőségekről, mint a génterápia, a CRISPR/Cas9 technológia, az mRNS repair, az őssejtterápia és szintetikus (tüdő) szövet alkalmazása, illetve a 3D-nyomtatással előállítható biokompatibilis szövetek; a fent említett módszerek többnyire még laboratóriumi/*in vitro* fejlesztési fázisban vannak, azonban elképzelhető, hogy az elkövetkező 20-30 évben ezek fogják forradalmasítani a CF-es betegek terápiáját.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Gajdács Máriót a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (BO/00144/20/5) és az Új Nemzeti Kiválóság Program Bolyai+ Ösztöndíja (ÚNKP-21-5-SZTE-540) támogatta. Gajdács Mária ezen kívül szeretne köszönetet mondani az Európai Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság (ESCMID) „30 under 30" díjának.

ÉRDEKELTSÉGEK

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

1. Kreda, S.M., Davis, V.C., Rose, M.C. Cold Springs Harb. Perspect. Med. 2: a009589 (2012). – **2.** Davies, J.C., Alton, E.W., Bush, A. BMJ 335: 1255-1259 (2007). – **3.** Gajdács, M., Urbán, E. Mucovisc. Hung. 6: 362-370 (2020). – **4.** Cunha, B.A. Med. Clin. North. Am. 85: 149-185 (2001). – **5.** Torphy, T.J., Allen, J., Cantin, A.M. Ann Am Thorac Soc 12:1398-1406 (2015). – **6.** Chmiel, J.F. Konstan, M.W., Elborn, J.S. Cold Springs Harb. Perspect. Med. 3: a009779 (2013). – **7.** Dinwiddle, R. J. Cyst. Fibr. 4: 45-48 (2005). – **8.** Quittner, A.L., Goldbeck, L., Abbott, J., Duff, A., Lambrecht, P., Sole, A. Thorax 69:1090–1097 (2014). – **9.** Hatziagorou, E., Orenti, A., Drevinek, P., Kashirskaya, N., Mei-Zahav, M.,De Boeck, K., on behalf of the ECFSPR. J. Cyst. Fibr. 19:376-383 (2020). – **10.** Turck, D., Braegger, C.P., Colombo, C., Declercq, D., Morton, A., Pancheva, R., Robberecht, E., Stern, M, Strandvik, B., Wolfe, S., Schneider, S.M., Wilschanski, M.Clin. Nutr. 35: 557-577 (2016). – **11.** Hecker, T.M., Aris, R.M., Drugs 64: 133-147 (2004). – **12.** Moskowitz, S.M. Genet. Med. 10: 851-868 (2008). – **13.** Gajdács, M., Urbán, E. Health Serv Res Manag Epidemiol. 6:2333392819870774 (2019). – **14.** Shak, S., Capon, D.J., Hellmiss, R. PNAS 87:9188-9192 (1990). – **15.** Wagener, J.S., Kupfer, O. Dornase alfa (Pulmozyme). Curr Opin Pulm Med 18:609-614 (2012). – **16.** Bryson, H.M., Sorkin, E.M. Drugs 48: 894-906 (1994). – **17.** American Cystic Fibrosis Foundation. Elérhető: https://www.cff.org/ (Elérve: 2021.02.10). – **18.** Goetz, D., Ren, C.L. Pediatr Ann 48: e154-161 (2019) – **19.** Lopes-Pacheco, M., Pedermonte, N., Kikic, A. Front Pharmacol 10: e1440 (2017). – **20.** De Boeck, K. Mucovisc. Hung. 2: 139-144 (2017). – **21.** Riordan, J.R., Rommens, J.M., Kerem, B. Science 245: 1066-1073 (1989). – **22.** Trezise, A.E., Buchwald, M. Nature 353: 434-7 (1999). – **23.** Brennan, M.L., Scrijver, I. J. Mol. Diagn. 18: 3-14 (2016). – **24.** Castellani, C.B., Assael, B.M. Cell. Mol. Life Sci. 74:129–140 (2017). – **25.** Condren, M.E., Bradshaw, M. J. Pediatr. Pharmacol. Ther. 18:8-13 (2013). – **26.** Molinski, S.V., Ahmadi, S., Ip, W. EMBO Mol Med 9:1224-43 (2017). – **27.** Vertex Guidance and Patient Support Program. Elérhető: https://www.vrtx.com/medicines/patient-support (Elérve: 2021.02.10.) – **28.** Sermet-Gaudelus, I. Eur Resp Rev 22: 66-71 (2013). – **29.** Van Devanter, D.R., Mayer-Hamblett, N. Curr Opin Pulm Med 23: 530-535 (2013). – **30.** Deeks, E.D. Drugs 76: 1191-1201 (2016). – **31.** Gonnett GJ. Drug Des Dev Ther 13: 2405-2412 (2019). – **32.** Shiferaw, D., Faruqi, S. Therap Clin Risk Man 15:1029-1040 (2019). – **33.** Davies, J.C., Moskowitz, S.M., Brown, C. NEJM 379:1599-1611 (2018). – **34.** Taylor-Cousar, J.L., Mall, M.A., Ramsey, B.W. ERJ Open Research 5:00082-2019 (2018). – **35.** Middleton, P.G., Mall, M., Drevínek, P. Elexakaftor-Tezakaftor-Ivakaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med 381:1809-1819 (2019). – **36.** US FDA. FDA approves new breakthrough therapy for cystic fibrosis. 2019. Elérhető online: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-breakthrough-therapy-cystic-fibrosis (Elérve: 2021.02.10.) – **37.** Cystic Fibrosis Foundation Drug Development Pipeline. Elérhető online: https://www.cff.org/Trials/pipeline (Elérve: 2021.02.10.) – **38.** Ahkand, S., Pettit, R., Gardner, T. Orphan Drugs Res Rev 4:71-81 (2014). – **39.** Coulthard, K.P. J Pharm Pract Res 48: 569-577 (2018). – **40.** Bidou, L., Allamand, V., Rousset, J.P. Trends Mol Med 18:679–688 (2012). – **41.** Hermann, T., Tereshko, V., Skripkin, E. Blood Cells Mol Dis 38:193–198 (2007). – **42.** Ainsworth, C. Nature 438:726–728 (2005). – **43.** Sermet-Gaudelus, I., Namy, O. Am J Respir Crit Care Med 194:1042-1044 (2016). – **44.** Pibiri, I., Lentini, L., Melfi, R. Eur J Med Chem 101:236-244 (2015). – **45.** Aslam, A., Gajdács, M., Zin, C.S., Rahman, N.S.B.A., Ahmed, S.A., Jamshed, S.Q. Antibiotics 9: e97 (2020).

[1] Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar, Orálbiológiai és Kísérletes Fogorvostudományi Tanszék, 6720 Szeged, Tisza Lajos krt. 63.
[2] Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet, 7624 Pécs, Szigeti út 12.
*levelező szerző: mariopharma92@gmail.com

Balogh Andrea[1], Bodó Gabriella[1], Jójártné Laczkovich Orsolya[2]

Deblisztерezett gyógyszerek stabilitásának vizsgálata

A betegbiztonság javítása érdekében az automatával támogatott betegre szabott gyógyszerosztás egyre inkább elterjedt fekvőbeteg-intézményekben. HDMedi gyógyszerosztó automata működéséhez a gyógyszerek deblisztерezése, és deblisztерezett állapotban való tárolása szükséges. Arra vonatkozóan, hogy milyen körülmények között és meddig lehet a gyógyszereket az eredeti csomagolás nélkül tárolni úgy, hogy stabilitásukat megőrizzék, sem külföldi, sem hazai irányelvekkel nem rendelkezünk. A hőmérséklet- és páratartalom-értékeket óránként regisztráltuk, valamint kvalitatív, illetve szemikvantitatív méréseket végeztünk a stabilitás követése érdekében. Eddigi tapasztalataink szerint a gyógyszerek nagy része megőrzi stabilitását 6 héten keresztül, azonban ennek kvantitatív bizonyítása további vizsgálatokat igényel. Amennyiben igazolódik, hogy a gyógyszerek megőrzik stabilitásukat deblisztерezve is, a kórházi nagy kiszerelések újra bevezetésre kerülhetnének.

Kulcsszavak: stabilitás, stabilitásvizsgálat

Stability testing of deblistered medicines

In order to increase patient safety, automated dose dispensing is becoming widespread in Hungarian hospital care. Deblistering and storing medicines in deblistered condition is required to operate automated dose dispensers. Stability tests for pills stored outside of their original packaging is not readily available in the literature. The aim of the study was to examine the moisture content of 14 drugs during storage at different temperatures and containers for 6 weeks. Temperature and humidity values were recorded hourly, and qualitative and semi-quantitative measurements were performed to monitor stability. Preliminary result does not suggest composition change, but further investigations are needed in order to confirm this. Proven stability of deblistered oral pharmaceutical formulations allow the reintroduction of large volume hospital packaging.

Keywords: stability, stability testing

BEVEZETÉS

A kórházi/klinikai gyógyszerészet az utóbbi évtizedekben óriási fejlődésen ment keresztül Magyarországon. Rendkívül sok új technikai lehetőség segíti ma már ezt a gyógyszerészi területet is. Cikkünk arra hívja fel a figyelmet, hogy ezen technikai újítások milyen új, betegbiztonsági szempontból fontos kérdéseket vethetnek fel, amelyeknek megoldásához, feltérképezéséhez összetett gyógyszerészeti szemléletmódra van szükség.

A 41/2007-es EüM rendelet meghatározza az intézeti gyógyszertárak alap- és szakfeladatait [1]. Alapfeladatok a gyógyszerek beszerzése, eltartása, raktározása, ellenőrzése, míg szakfeladat a betegágy melletti gyógyszerészi tanácsadás és betegre szabott gyógyszerosztás. A betegre szabott gyógyszerosztás komplex folyamat, mely magában foglalja a gyógyszerrendelést, a gyógyszerrendelés szakmai ellenőrzését és magát a gyógyszerosztást. Célja elsősorban a kórházi gyógyszer- és betegbiztonság fokozása, melyet a kórházi/klinikai gyógyszerészek szakmai kompetenciája biztosít. A Kórházi Gyógyszerészek Európai Szövetségének (EAHP) 2014-es állásfoglalása szerint a kórházi/klinikai gyógyszerészek távlati célja ezeken kívül, hogy biztosítsa a betegek számára az igazságos, hatásos, megfelelő és költséghatékony gyógyszeralkalmazást, valamint azt, hogy a gyógyszerek megőrizzék eredeti tulajdonságukat a felhasználásukig [2].

A Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központban a betegre szabott gyógyszerosztás HDMedi gyógyszerosztó automatával asszisztáltan történik. Az automatával történő betegre szabott gyógyszerosztás előnye a betegbiztonság fokozása, gyógyszerelési hibák, a kidobott gyógyszerek mennyiségének csökkentése és a költségoptimalizálás [3]. A szegedi klinika egy 1821 ágyas (1465 aktív, 356 krónikus), III. progresszivitási szintű, kiemelt fekvőbeteg-ellátást végző intézmény. Gyógyszerosztás összesen 11 klinika 42 osztályára történik. 2021 augusztusában 11 541 betegnek osztottunk gyógyszert, 107 515 gyógyszeres tasakban. Napi átlagra lebontva ez 460 beteget, 4309 tasak gyógyszert jelent. A vizsgált időszakban 439 hatóanyagot, 876 gyógyszerkészítményt osztunk, ebből 119 intravénás és 757 orális volt. A leggyakrabban felhasznált hatóanyagokat, illetve a három hónap

I. táblázat A leggyakrabban felhasznált hatóanyagok és 2021. június–augusztus között automatával kiosztott mennyiségük (darab tabletta vagy kapszula/3 hónap)

Hatóanyag neve	Három hónap alatt kiosztott mennyiség (darab tabletta/kapszula)
pantoprazol	30 872
bisoprolol	12 283
alprazolam	12 259
metoprolol	11 254
metamizol	10 186
kálium-klorid	9 293
klór-diazepoxid	7 842
amlodipin	7 568
allopurinol	7 482
acetilszalicilsav	6 537

alatt kiosztott mennyiségeket az **I. táblázat** tartalmazza. A feltüntetett mennyiségek alátámasztják, hogy a folyamatos betegellátás érdekében szükséges a tabletták, kapszulák elsődleges és másodlagos csomagolásukból való eltávolítása, azaz debliszterezése, és ilyen módon történő tárolása a felhasználásig. A tárolási idő több napos is lehet, az időtartamot az határozza meg, hogy az adott készítmény milyen gyakran kerül felhasználásra.

A debliszterezett gyógyszerek tárolásával kapcsolatban sem külföldi, sem hazai irányelvek nem állnak rendelkezésünkre [4]. A gyógyszerek stabilitását nagymértékben befolyásolják a környezeti tényezők, úgymint hőmérséklet, páratartalom/nedvességtartalom, fényexpozíció, melyek hatására megváltozhatnak a gyári készítmények minőségi és mennyiségi tulajdonságai. Felmerül a kérdés, hogy hogyan változik a gyógyszerek stabilitása, miután eltávolítottuk azokat a csomagolásukból. A gyógyszerek debliszterezése a hatóanyag-tartalom csökkenéséhez vezethet, ami a termék hatékonyságát és biztonságosságát is negatívan befolyásolhatja. Ezenkívül a gyógyszer megjelenése is megváltozhat, aminek következménye lehet, hogy a beteg terápiába vetett bizalma, adherenciája csökken. Továbbá azt tapasztaltuk, hogy az osztályról visszaküldött gyógyszerek közül némelyek elszíneződtek, vagy eltörtek, nyáron a lágyzselatin-kapszulák bent ragadtak az automatában, illetve nem a megfelelő tasakba kerültek bele. Ezek alapján azt a célt tűztük ki, hogy kiemelt jelentőségű, gyakran alkalmazott készítmények biztonságos alkalmazásának bizonyítására rövid távú előzetes stabilitásvizsgálatokat végezzünk el.



Balogh Andrea 2020 júniusában végzett a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Jelenleg másodéves kórházi/klinikai szakgyógyszerész rezidens a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központban. Előadásával az LVI. Rozsnyay Mátyás Emlékverseny III. helyezettje 2021-ben, valamint előadóként vett részt a 2021. október 15–17. között megrendezett Kórházi Gyógyszerészek Országos Kongresszusán, szintén ebben a témában.

IRODALMI HÁTTÉR

Egy svéd munkacsoport Multicompartment Compliance Aids-ekben (MCA) történő tárolás esetén vizsgálta a gyógyszerek fizikai stabilitását. MCA-nak nevezzük a betegre szabott gyógyszerosztás során alkalmazott, debliszterezett gyógyszerek tárolására alkalmas műanyag gyógyszeres edényeket. A változásokat a Gyógyszerkönyvben meghatározott, vizuális kritériumok alapján értékelték. Míg szobahőmérsékleten történő tárolás esetén (20–25,5°C, 23–44% relatív páratartalom, RH) 6 hét elteltével sem találtak lényeges eltérést, stresszkörülmények mellett, 40 °C-on 75% RH mellett a vizsgált gyógyszerek fizikai megjelenése megváltozott [5]. A leggyakrabban vizsgált hatóanyagok a következők voltak: nátrium-valproát, acetilszalicilsav, atenolol, clozapin, paracetamol, és furosemid [6–11].

Az USA-ban a gyógyszerek ömlesztve kerülnek forgalomba gyógyszeres tartályokban, és a gyógyszerészek csomagolják újra azokat műanyag tartályokba. Az eredeti csomagolás megbontását követően új lejárati dátumot, úgynevezett felhasználási időtartamot adnak meg. Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) szerint egy olyan gyógyszeres tartály esetén, amely naponta maximum 0,5 mg nedvességadszorpciót tesz lehetővé, nem szükséges új stabilitásvizsgálat elvégzése, valamint 60 napot határoznak meg felhasználási időtartamnak [12]. Ugyanakkor a Dán Gyógyszerügynökség csak 28 napot, míg az Egyesült Királyságban 8 hetet javasolnak felhasználási időtartamnak [13, 14].

További útmutatásként a gyógyszerek stabilitási adatait egy brit online adatbázisban állították össze, mely tartalmazza a gyártók és a kórházak tapasztalatait, és különböző stabilitás vizsgálatok

II. táblázat Vizsgált gyógyszerek kiválasztási szempontjai

Cikknév	Hatóanyag	Alkalmazási előirat	Brit adatbázis
Cavinton forte tabletta	vinpocetin	–	–
Depakine Chrono 300 mg filmtabletta	Na-valproát, valproinsav	–	nedvességre érzékeny
Ditropan tabletta	oxybutinin	–	fényre érzékeny
Domperidon-EP 10 mg tabletta	domperidon		
Furon 40 mg tabletta	furosemid	fényre érzékeny	fényre érzékeny
Kaldyum 600 mg	kálium-klorid	–	–
Kardogrel 75 mg	clopidogrel	nedvességre érzékeny	fényre érzékeny
Leponex 100 mg	clozapin	–	fényre érzékeny
Madopar 200/50 mg tabletta	levodopa, benserazid	nedvességre érzékeny	nedvességre érzékeny
Milgamma N lágy kapszula	cianokobolamin, benfotiamin, piridoxin	–	–
Milurit 300 mg tabletta	allopurinol	–	nedvességre érzékeny
Normodipine 5 mg	amlodipin	fényre érzékeny	nedvességre érzékeny
Talliton 6,25 mg tabletta	carvedilol	nedvességre érzékeny	fényre és nedvességre érzékeny
Pangrol 25.000 NE gyomornedvellenálló keménykapszula	pancreatin	nedvességre érzékeny	nedvességre érzékeny

eredményeit [15]. A gyógyszereket piros/sárga/zöld színkódokkal osztályozzák, így jelezve a tabletták/kapszulák alkalmasságát deblisztererezésre. Zöld színnel jelölik, amik nem igényelnek különleges tárolást a gyártók tapasztalatai alapján, sárgával, amik nedvességre/fényre érzékenyek és csak bizonyos feltételekkel/bizonyos ideig lehet deblisztererezve tárolni azokat, és pirossal azokat, amik nem alkalmasak deblisztererezett tárolásra [16].



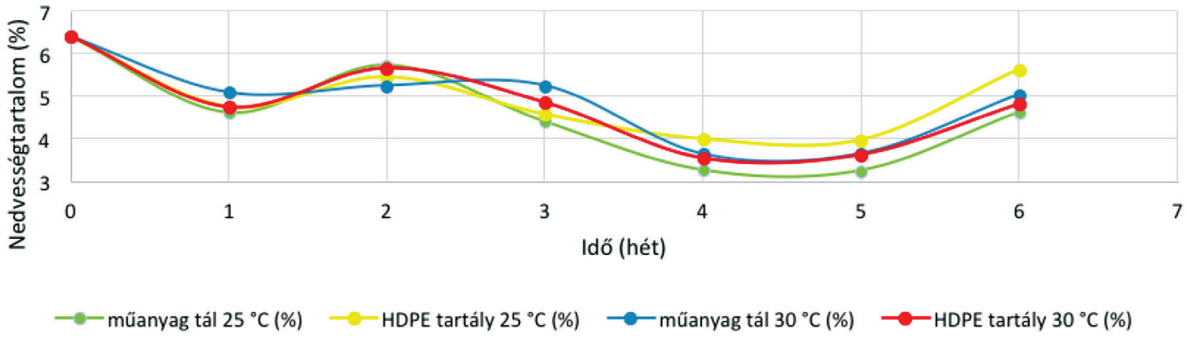
1. kép Az alkalmazott eszközök

CÉLKITŰZÉS

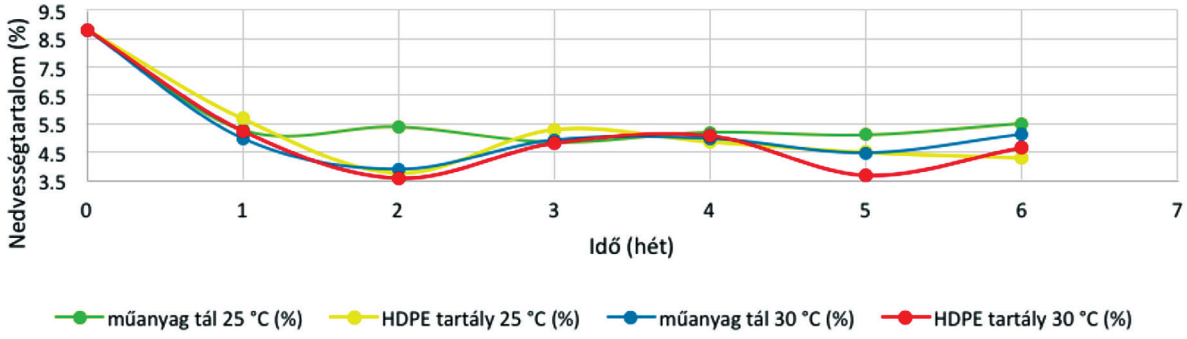
Célul tűztük ki a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központban 14 különböző, az alkalmazási előiratuk szerint fényre és/vagy nedvességre érzékeny, deblisztererezett gyógyszer 6 hetes nedvességtartalom-változásának vizsgálatát nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban, valamint műanyag edényben történő tárolás során. A vizsgálat során a laboratóriumi helyiség és a tároló edények belső hőmérséklet-, és páratartalom-változását is nyomon követtük. A tárolás során bekövetkezett esetleges kvalitatív és szemikvantitatív változásokat UV/VIS spektroszkópiával, porröntgen diffrakcióval, illetve differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) analízissel vizsgáltuk. Az alkalmazott eszközök az **1. képen** láthatók.

ANYAGOK

A gyógyszerek kiválasztási szempontjai egyrészt az alkalmazási előiratban foglalt különleges tárolási előírások, másrészt pedig a brit online adatbázisban leírtak voltak. Olyan gyógyszereket választottunk, amelyeknél eltéréseket tapasztaltunk a leírtakban, vagy problémák jelentkeztek alkalmazásuk során, kontroll gyógyszerként pedig olyanokat, amelyek nem igényelnek különleges tárolást. A vizsgált készítményeket a **II. táblázat** tartalmazza.



1. ábra Normodipine 5 mg tabletta nedvességtartalmának változása 6 hét alatt



2. ábra Furon 40 mg tabletta nedvességtartalmának változása 6 hét alatt

MÓDSZEREK

Tárolóedények

A gyógyszereket műanyag tálakban, illetve HDPE gyógyszeres tartályokban tároltuk különböző hőmérsékleteken: a gyógyszerosztó automata mellett szobahőmérsékleten, illetve egy meleg, száraz levegőjű raktárhelyiségben, ahol a hőmérséklet állandóan meghaladja a 30 °C-ot. A HDPE-tartály esetében a fényvédelem is biztosított volt.

Hőmérséklet- és páratartalom-meghatározás

A hőmérséklet-, illetve a páratartalom-értékeket óránként regisztrálták Plug&Track (SciMed, Szingapúr) hőmérséklet- és páratartalom-meghatározó szenzorok, és az adatokat egy számítógépes program segítségével nyertük. Öt darab ilyen szenzor állt rendelkezésünkre, 2-2 darabot a két különböző hőmérsékleten helyeztünk el: egyet-egyet a műanyag tároló edényekben, egyet-egyet pedig a HDPE tartályokban. Az ötödik darabot a gyógyszerosztó automata belsejébe helyeztük, így arról is kaptunk információt, hogyan változik a belső hőmérséklet.

Nedvességtartalom-meghatározás

A gyógyszerek nedvességtartalmát KERN DBS 60-03 (Németország) nedvességtartalom meghatározó mérleggel mértük. Három párhuzamos mérés átlagát vettük eredményként. A tablettákat elporítás után a mérlegbe helyeztük, majd annak automata beállításait használva a mérleg 120 °C-ig melegítette fel és tömegállandóságig szárította a mintákat, a végeredményt pedig százalékos nedvességtartalomként jelezte ki.

UV/Vis spektroszkópia

Az UV/Vis spektroszkópiás méréseknél (Unicam UV/Vis Spectrometer, Egyesült Királyság) megfelelő oldószerrel kioldottuk a hatóanyagot/hatóanyagokat az elporított készítményekből, majd így végeztük el a méréseket. Ezzel a módszerrel a tiszta hatóanyag/hatóanyagok esetleges bomlását, változását kívántuk kimutatni.

Differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) analízis és porröntgen-diffrakció (XRPD)

A DSC (Differential Scanning Calorimetry, DSC, Mettler Toledo DSC 821e) és a porröntgen diffrakciós

III. táblázat Hőmérséklet- és páratartalom-értékek

	Hőmérséklet			Páratartalom		
	minimum	maximum	átlag	minimum	maximum	átlag
szobahőmérséklet	22,4°C	27,1°C	25,5°C	16,8%	46,6%	31,7%
meleg helyiség	33,0°C	35,0°C	34,0°C	21,7%	44,8%	33,3%
automata	23,2°C	39,6°C	31,4°C	13,9%	32,3%	23,1%

(Bruker D4 diffractometer, Bruker AXS GmbH) mérés esetén a porított teljes készítményt vizsgáltuk. Utóbbi módszerekkel a segédanyagok esetleges változását is detektálni kíván.

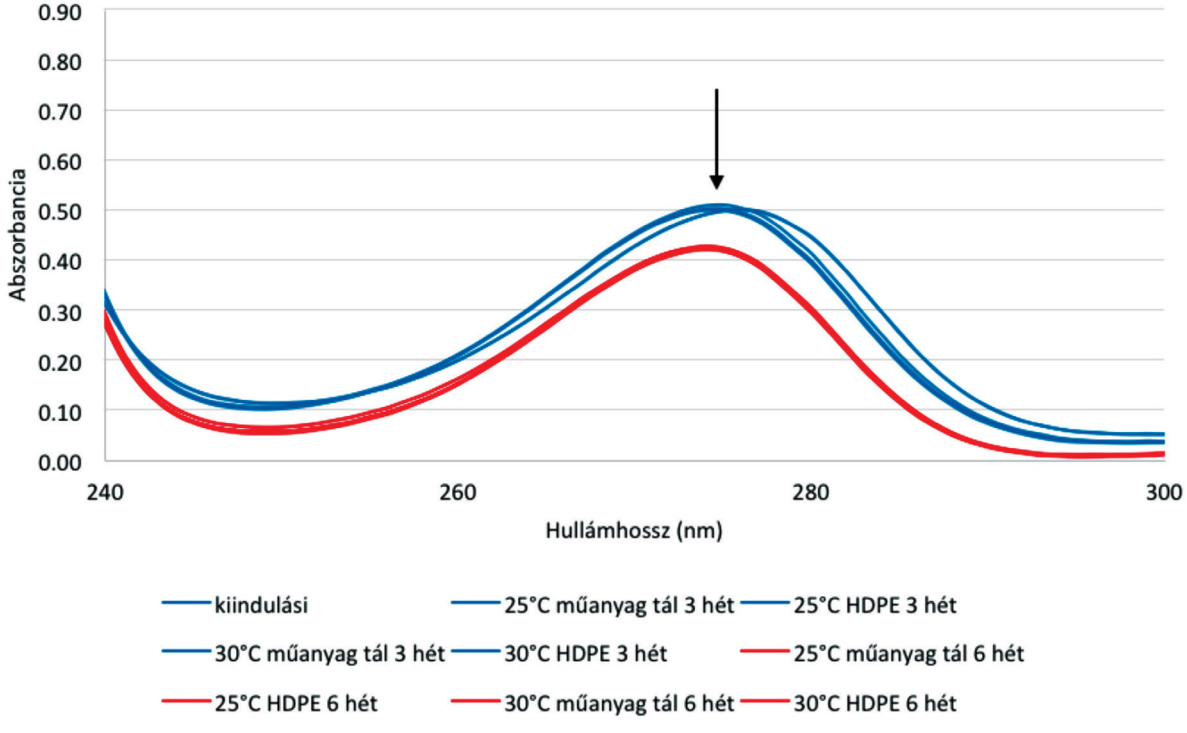
EREDMÉNYEK, KÖVETKEZTETÉSEK

A nedvességtartalom-mérések alapján azt tapasztaltuk, hogy a 6 héten át történő mérések alatt a gyógyszerek nedvességtartalma jelentős mértékben, azonban egyértelmű tendencia nélkül változott. Egyértelmű következtetést nem tudtunk levonni azzal kapcsolatban, hogy melyik hőmérsékleten, illetve tárolóedényben való tárolás esetén változott nagyobb mértékben. Az eredmények az alábbi **1–2. ábrákon** láthatók, valamint a hőmérséklet- és páratartalom-értékek változásait **III. táblázat** tartalmazza.

A szemikvantitatív meghatározások alapján megállapítottuk, hogy a legtöbb gyógyszer nem változott, de a furosemid hatóanyag-tartalmú tabletta esetén eltéréseket tapasztaltunk a kiindulási mintához képest.

A furosemid hatóanyag-tartalmú tabletta esetén megállapítható volt, hogy a hatóanyagra jellemző 275 nm hullámhossznál kaptuk a jelet, tehát a mérés specifikus volt. Továbbá, míg 3 hetes tárolás után nem, 6 hét tárolás után a kapott jel intenzitása csökkent, tehát hatóanyagtartalom-csökkenés valószínűsíthető a kiindulási mintához képest. Ennek megállapítása további vizsgálatokat igényel, így nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) vizsgálatokat tervezünk végezni ezzel a hatóanyaggal. Az UV/VIS spektroszkópiás mérések eredményei a **3. ábrán** láthatók.

Összességében egyik módszer esetében sem tapasztaltunk nagymértékű eltérést sem a hatóanyagtartalomban, sem pedig a bomlástermékek megjelenésében ezekkel az elővizsgálatokkal, így tehát feltételezhető, hogy az automatával történő gyógyszerosztás



3. ábra Furon 40 mg tabletta UV/VIS spektruma

biztonságosan kivitelezhető. Továbbá az a következtetés is levonható, hogy a segédanyagokban sem történt olyan mértékű változás, amely ezekkel az analitikai módszerekkel nyomon követhető.

ÖSSZEFOGLALÁS

A gyógyszerosztó automatával támogatott betegre szabott gyógyszerosztás egyre inkább elterjedt fekvőbeteg-intézményekben, melynek segítségével fokozhatjuk a betegbiztonságot. A deblisztrezett gyógyszereket illetően konkrét stabilitási adatok hiányában azok nedvességtartalmát, a hőmérséklet- és páratartalom-változását vizsgáltuk, illetve kvalitatív és szemikvantitatív vizsgálatokat végeztünk. A nedvességtartalom-csökkenés sok esetben nem volt szignifikáns, valamint nem lehet egyértelmű megállapítást tenni arra vonatkozóan, hogy a nedvességmegkötő betéttel ellátott gyógyszeres tartály esetében kisebb mértékű lett volna a csökkenés. A csökkenés a tárolási hőmérséklettől sem függött egyértelműen. A szemikvantitatív meghatározások alapján megállapíthattuk, hogy a hatóanyag-tartalom nem változott szignifikáns mértékben. Egy brit online weboldal összegyűjti a stabilitási adatokat, és hozzáférést nyújthat a megfigyelt változásokkal kapcsolatos információkhoz, amely segíthet az egészségügyi szakembereknek abban, hogy eldönthessék, melyik gyógyszert, milyen körülmények között és meddig lehet deblisztrezve tárolni [16]. Ez a jövőbeni kutatásokat is segítheti a kritikus gyógyszerek kiválasztásához, további stabilitásvizsgálatok elvégzéséhez, valamint, ha a kutatás során bebizonyosodik, hogy a deblisztrezett formában való tárolás nem árt a gyógyszereknek, akkor szükséges lenne fontolóra venni, hogy a korábban már alkalmazott kórházi nagy kiszerelésű csomagolások újra bevezetésre kerüljenek, amivel a deblisztrezéssel járó jelentős pluszmunka, valamint a csomagolóanyagokkal okozott környezetszennyezés is csökkenthető lenne.

A pályázat a Hungaropharma Zrt. támogatásával valósult meg.

Irodalom

1. 41/2007. (IX. 19.) EüM rendelet. (2007). Nemzeti Jogszabálytár. (2021. 10. 23.) – **2.** EAHP. (2014). Kórházi Gyógyszerészek Európai Szövetségének Állásfoglalása. – **3.** Dr. Higyisán, I., Dr. Bodó, G., & Prof. Dr. Botz, L. (2018. 01 31). Az egyedi gyógyszerelés támogatásának módszertana. – **4.** Raimi-Abraham, B., Garcia Del Valle et al. (2017). Investigating the physical stability of repackaged medicines stored into commercially available multicompartment compliance aids (MCA). Journal of Pharmaceutical Health Services Research, 81-89. https://doi.org/10.1111/jphs.12176 – **5.** Albert, V., Lanz, M, et al. (2017). Stability of medicines after repackaging into multicompartment compliance aids: eight criteria for detection of visual alteration. Drugs & Therapy Perspectives(33), old.: 487-496. https://doi.org/10.1007/s40267-017-0431-9 – **6.** Redmayne, N., Robertson, S, et al. (2015). Repackaged sodium valproate tablets - meeting quality and adherence to ensure seizure control. Seizure, 108-111. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.07.007 – **7.** Mylrea, M., Robertson, S, et al. (2012). Stability of Dispersible Aspirin Tablets Repackaged into Dosette Boxes. Journal of Pharmacy Practice and Research(42), 204-207. https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2012.tb00171.x – **8.** Chan, K., Swinden, J, et al. (2007). Pilot study of the short-term physico-chemical stability of atenolol tablets stored in a multi-compartment compliance aid. European Journal of Hospital Pharmacy Science(13), 60-66. – **9.** Perks, S., Robertson, S, et al.(2011). Clozapine repackaged into dose administration aids: a common practice in Australian hospitals. The International Journal of Pharmacy Practice(20), 4-8. https://doi.org/10.1111/j.2042-7174.2011.00155.x – **10.** Haywood, A., Martina, M, et al. (2015). Stability Implications of Repackaging Paracetamol Tablets into Dose Administration Aids. Journal of Pharmacy Practice and Research(36), 25-28. https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2006.tb00881.x – **11.** Bowen, L., Mangan, M, et al. (2007). Stability of Frusemide Tablets Repackaged in Dose Administration Aids. Journal of Pharmacy Practice and Research(37), 178-181. https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2007.tb00738.x – **12.** (2005). Expiration dating of unit-dose repackaged drugs: compliance policy guide. U.S. Food and Drug Administration. Forrás: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070278.pdf (2021.10.23.) – **13.** Danish Medicines Agency. (2015). Dosis Dispensering Laegemidler Drug Niveau. Forrás: http://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/sale/pharmacies/dose-dispensing (2021.10.23.) – **14.** Royal Pharmaceutical Society. (2013). Improving patient outcomes - the better use of multi-compartment compliance aids. Forrás: https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Support/toolkit/rps-mca-july-2013.pdf (2021.10.23.) – **15.** Church, C., & Smith, J. (2006). How stable are medicines moved from original packs into compliance aids. The Pharmaceutical Journal. – **16.** Specialist Pharmacy Service. (2021). Forrás: https://www.sps.nhs.uk (2021.10.23.)

[1]Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi-Albert Klinikai Központ, Szeged
[2]Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szeged
andreabalogh00@gmail.com

Csoór-Tóth Anita[1], Viola Réka[2], Csontos Diána[1]

Idős betegek gyógyszerelésének optimalizálása egy krónikus belgyógyászati osztályon

Az idősek számára magas kockázatot jelentő gyógyszerek azonosítását, a biztonságos és hatékony terápia megvalósítását segítik a potenciálisan nem megfelelő gyógyszereket (potentially inappropiate medications, továbbiakban PIM) tartalmazó listák alkalmazása a klinikai gyakorlatban.

Idős betegek (> 65 év) gyógyszerelésének áttekintése a gyógyszeres terápia optimalizálása céljából.

A Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet VI. Belgyógyászati osztály 65 éven felüli betegeinek gyógyszerfelhasználás-elemzése 2019-re vonatkozóan. Gyógyszerfelhasználás kvantitatív (polifarmácia) és kvalitatív elemzése, fókuszálva a PIM-gyógyszerek alkalmazására. Kérdőíves felmérés az osztályon dolgozó kollégák között az eredmények ismertetését követően.

A betegek közel 74%-a szedett 5 vagy annál több gyógyszert (polifarmácia), közel 90%-a szedett legalább egy PIM-gyógyszert. Új hatóanyag bevezetése a betegek terápiájába 1,5-szeresére növelte a PIM-gyógyszer előfordulási esélyét (OR = 1,56). Azonosításra került a gyógyszerelési problémák szempontjából legnagyobb rizikóval rendelkező csoport: a betegek 5%-ánál tapasztaltuk a beszűkült vesefunkció mellett PIM-gyógyszer és erős összantikolinerg terhelésű terápia párhuzamos alkalmazását.

Időskorban potenciálisan nem javasolt gyógyszerek listáinak (PIM-lista) alkalmazása elősegíti az idős betegek biztonságos és hatékony gyógyszeres kezelését.

Kulcsszavak: idős betegek, potenciálisan nem megfelelő gyógyszerek, terápiamódosítás, polifarmácia

Medication optimization of elderly patients on long-term care

I have been overseeing the unit dose/multi dose intake of medications on the VI. Internal medicine ward of Bajcsy-Zsilinszky Hospital and Clinic for 2 years. My main purpose during my work is to help the doctors optimizing the older patients' medications and improving the safety of the patients.

During this work I collected the medicine consumption of 2019 retrospectively in the in-patients of the investigated internal medicine hospital ward. I defined the number of different amount of medicines, the ratio of PIM (potentially inappropiate medications) and the amount of anticholinergic burden amoung the in-patients. I presented the results for the doctors then I asked them to fill up a questionnaire related to this topic.

The results were: 74% of the patients used 5 or more medications, nearly 90% of the patients used at least 1 PIM and the anticholinergic burden was notable in this population. Considering these results we should continue supervising the chronic intake of medications by the older people.

With my work I could give a feedback about the medicine consumption of the patients to the internal medicine ward workers which could help them to modify the patients' previous therapy.

Keywords: elderly patients, potentially inappropiate medications, therapy modification, polypharmacy

BEVEZETÉS

Idős betegek gyógyszeres terápiájánál figyelembe kell venni, hogy az életkorral járó élettani változások érdemileg módosíthatják a gyógyszerek szervezeten belüli sorsát, érintve a farmakokinetikai és a farmakodinámiás paramétereiket. Jellemző továbbá, hogy e korosztályban nagyobb a valószínűsége a multimorbiditás megjelenésének, azaz egyszerre több krónikus betegség diagnózisának fennállásával kell számolni. Elsősorban ezzel magyarázható a polifarmácia gyakoribb előfordulása is 65 éves kor felett az átlagpopulációhoz képest. A szakirodalomban általánosan elfogadott definíció szerint polifarmáciának, azaz halmozott gyógyszerszedésnek nevezzük az 5 vagy annál több gyógyszer párhuzamos, folyamatos alkalmazását [1, 2]. Hazai adatok szerint (Országos Lakossági Egészségfelmérés) a 60–69 éves korosztály 72%-a, a 80 év felettiek 86%-a krónikus gyógyszerfogyasztó.

Nemzeti regiszterek adatai alapján az idős populációban leggyakrabban előforduló kórképek: koszorúér-betegség, magas vérnyomás, stroke, mozgásszervi betegségek, demencia, tumoros megbetegedések. Mindezek mellett tovább súlyosbítják a betegségterheket a geriátriai szindrómaként leírt tünetek is: immobilitás, instabilitás, inkontinencia, intellektuális hanyatlás, iatrogénia (5I).

Elemzések alapján elmondható az is, hogy az idősek számára felírt gyógyszerek sok esetben szuboptimálisak. Ennek különböző aspektusai azonosíthatók: túlgyógyszerelés (overprescribing), idős számára nem megfelelő hatóanyag elrendelése (inappropraite prescribing), alulgyógyszerelés (underprescribing). Mindezek tovább növelik a nem kívánatos gyógyszerhatások és interakciók számát, ronthatják a betegek állapotát és többletköltséggel is járnak [3].

A biztonságos gyógyszeres kezelés támogatása érdekében az elmúlt években számos, nemzetközileg elfogadott ajánlás jelent meg, amelyek az idős korban potenciálisan nem megfelelő gyógyszereket (potentially inappropriate medication, PIM) foglalják össze, felhívva a figyelmet az azokban szereplő hatóanyagok körültekintő használatára. PIM-gyógyszereknek tekintjük azokat a szereket, amelyek alkalmazásának kockázata meghaladja a várható klinikai előnyt [4, 5]. Az egyik legjelentősebb kockázat az antikolinerg hatás, mely a betegek mozgási bizonytalanságához, szédüléséhez, ataxiához, végső soron eleséséhez vezethet. Továbbá növelheti a geriátriai szindróma és geriátriai tünetek megjelenését is, mint például gyógyszer okozta bradycardia, veseelégtelenség, kognitív funkcióromlás, delírium, malnutríció, illetve növelheti a mortalitást is [6]. Mivel a gyógyszerfejlesztés során klinikai vizsgálatokban a résztvevők életkora rendszerint 18 és 64 év között alakul, így limitált adattal rendelkezünk számos hatóanyag időskori alkalmazásával kapcsolatban. A különböző országokban megalkotott ajánlások, PIM-listák e szakmai információk hiányát pótolják. Elsőként az Amerikai Geriátriai Társaság alkotta meg a Beers-listát (1991) idős otthonokban élők gyógyszerelésének támogatására. E példát követve fejlesztették ki más országok is a saját nemzeti listájukat, mint például a LaRoche-listát (Franciaország), Priscus-listát (Németország), Mann-listát (Ausztria), Start és Stop kritériumokat (Egyesült Királyság) [7, 8]. A nemzeti listák alapján született meg az első „multicentrikus európai" eszköz az (EU)(7)-PIM lista, amelyet 7 ország bevonásával fejlesztettek ki (Észtország, Hollandia, Finnország, Spanyolország, Franciaország, Svédország és Dánia) [9]. Az előbbiekhez képest ez egy lényegesen terjedelmesebb lista, összesen 283 hatóanyagot sorol PIM kategóriába, és tesz ajánlást a hatóanyagok időskori alkalmazásának körülményeiről, mint például a dózismódosítás, vagy a terápiás alternatívák.



Csoór-Tóth Anita 2018-ban végzett a Debreceni Egyetemen gyógyszerészként. Már az egyetemen is érdeklődött a kórházi gyógyszerészet iránt, mivel a gyógyító team munkáját segítve, gyógyszerészként hozzájárulhat a betegek optimális gyógyszeralkalmazásához. Ezért választotta a diploma megszerzése után a budapesti Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet Intézeti Gyógyszertárát.

A gyógyszertár valamennyi feladatának megismerése után a betegre szóló gyógyszerelést végző csapat tagja lett, és a kórház fekvőbetegeinek egyedi gyógyszerelésének áttekintésében kezdett el részt venni, amit azóta is nagy lelkesedéssel végez.

Példák az (EU)(7)-PIM-lista ajánlásaiból:

1. példa: Biszakodil fokozhatja a béldiszfunkciót, hasi fájdalmat, folyadék- és elektrolit-egyensúlyzavart és hypoalbuminaemiát okozhat. Alkalmazásakor törekedni kell a minél rövidebb ideig történő használatra (3 nap). Idősebbek esetén azonban a fenti hatások elkerülése végett a megfelelő élelmi rost és folyadékbevitel fokozását, valamint ozmotikus hashajtók használatát javasolják.
2. példa: Perifériás hatású antiadrenerg szerek idős betegek vizeletinkontinenciáját súlyosbíthatják, mellékhatásként szájszárazságot, ortosztatikus hypotoniát és különböző központi idegrendszeri mellékhatásokat okozhatnak (szédülés, álmosság, fejfájás). Idősebbek esetén alkalmazásuk során ajánlott a dózis csökkentése, alternatívaként pedig más antihipertenzívum használata például: ACE-gátlók.

CÉLKITŰZÉS

A tanulmány célja a Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet VI. Belgyógyászati Krónikus Osztály 65 éven felüli betegeinek gyógyszerfelhasználás elemzése 2019-re vonatkozóan. A gyógyszerfelhasználás kvantitatív (polifarmácia) és kvalitatív elemzésével adatokat kívántunk nyújtani az idős betegek gyógyszerelésének optimalizálásához és a gyógyszereléssel összefüggő hibák csökkentéséhez.

További célkitűzés volt az osztály orvosai és szakdolgozói között a gyógyszereléssel összefüggő problémáik és klinikai gyógyszerésszel szemben támasztott szakmai elvárásaik azonosítása egy kérdőíves felmérés segítségével.

MÓDSZEREK

Mivel a 2020-as évben a Covid-fertőzések miatt alapvetően megváltozott a kórház betegellátási rendje, ezért munkánk során a 2019-es évben az osztályon bent fekvő 65 év feletti betegek egyedi gyógyszerelését elemeztük a *Novohosp.win* gyógyszertári rendszer segítségével. A gyógyszerhatóanyagokat WHO/ATC kód szerint kategorizáltuk.

Meghatározásra kerültek a leggyakrabban alkalmazott hatóanyagok, valamint a betegek kor és nem szerinti eloszlása. Az átlagosan szedett gyógyszerszám alapján a betegek két csoportba kerültek besorolásra: 5 vagy több gyógyszert párhuzamosan szedők (polifarm csoport), illetve 5-nél kevesebb (nem polifarm csoport) gyógyszert szedők. Összehasonlítottuk továbbá a polifarmácia gyakoriságát a 65–75 éves, 75–85 és >85 éves korcsoportban. A PIM-hatóanyagok azonosítása a betegek gyógyszerlistáiban az EU(7)-PIM lista alapján történt. A PIM-gyógyszerek kapcsolatát nemmel, korral és polifarmáciával döntésfaelemzéssel szemléltettük, és logisztikus regresszióval vizsgáltuk.

Meghatározásra került minden egyes betegnél a gyógyszeres terápia összantikolinerg terhelése. Az irodalomban megjelent antikolinerg skálák alapján történt a hatóanyagok besorolása (0: nincs antikolinerg hatás; 1: alacsony potenciálú antikolinerg hatás; 3: magas potenciálú antikolinerg hatás) [10]. Az antikolinerg terhelés alapján a betegek három csoportba kerültek besorolásra: 1. nincs antikolinerg terhelés (a terápiában 1 olyan hatóanyag sem szerepelt, amely antikolinerg hatással rendelkezik); 2. mérsékelt terhelés (a beteg terápiájában lévő hatóanyagok antikolinerg hatásának összege <3); 3. erős terhelés (a beteg terápiájában levő hatóanyagok antikolinerg hatásának összege ≥3).

Egy szempontos varianciaanalízissel vizsgáltuk az antikolinerg terhelés és a szedett gyógyszerek számának kapcsolatát. Az antikolinerg terhelés és PIM-gyógyszerek számának kapcsolatát Box-plot ábrával szemléltettük.

A betegek vesefunkcióira vonatkozó laboratóriumi adatok a Medscape osztályos programból származnak. A vesefunkció GFR-értéke alapján a betegeket három csoportba soroltuk: normál vesefunkció: >60 ml/min/1,73 m^2; közepesen beszűkült vesefunkció: 30–60 ml/min/1,73 m^2; súlyosan beszűkült vesefunkció: <30 ml/min/1,73 m^2.

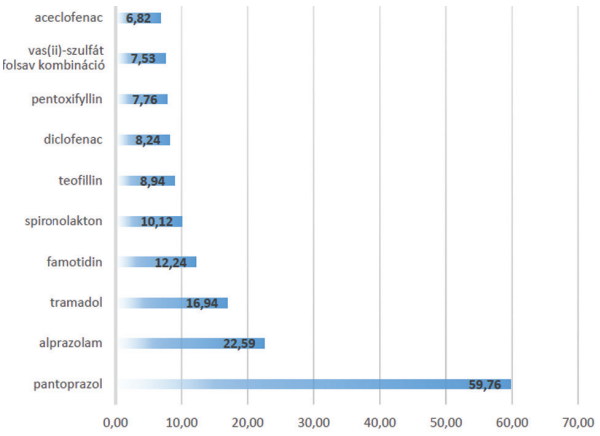
A fenti adatok felhasználásával azonosításra került a gyógyszerelési problémák szempontjából legnagyobb rizikóval rendelkező csoport: beszűkült vesefunkció, PIM-gyógyszer és erős összantikolinerg terhelés párhuzamos jelenléte.

A statisztikai analíziseket SPSS biostatisztikai szoftverrel végeztük.

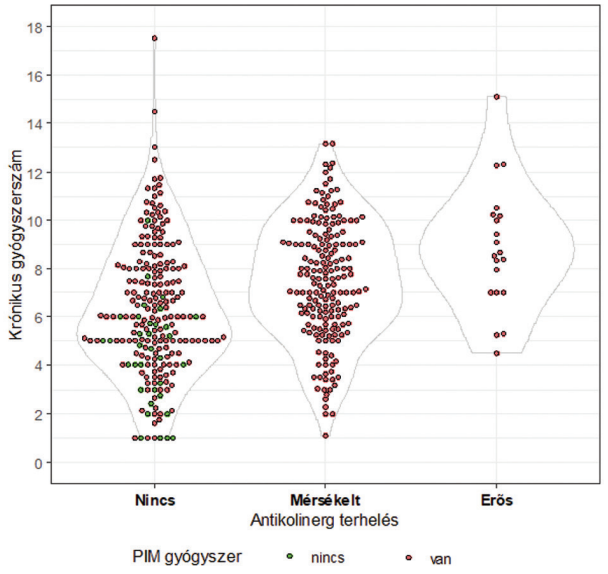
A kérdőíves felmérés során a szakdolgozók és az orvosok számára 9-9 kérdést tartalmazó kérdőíveket állítottunk össze. A kérdőívek azonos kérdései arra irányultak, hogy milyen problémák fordulnak elő a betegek gyógyszerelése során, illetve mely folyamatokban várnák a klinikai gyógyszerész szerepvállalását a betegbiztonság növelése érdekében. Az orvosi kérdőív kiterjedt továbbá a PIM-listák ismeretére, és alkalmazására a terápia megválasztásánál.

EREDMÉNYEK

A 2019-es évben összesen 425 beteget láttak el az osztályon, a vizsgálatunk során ezt tekintettük a teljes betegszámnak. A betegek közel 58%-a nő, 42%-a pedig férfi volt. 73%-uk szedett 5 vagy annál több gyógyszert. A polifarmácia tekintetében a három vizsgált korcsoport között nem találtunk szignifikáns különbséget, mindegyik esetben az átlagosan szedett gyógyszerszám 6,5 körüli értéket mutatott. A vizsgált populáció több mint 90%-a szedett legalább egy PIM-gyógyszert. Az átlagos PIM-szám 2,5 (±1,69) volt. A polifarm és a nem polifarm csoportokat összehasonlítva azt találtuk, hogy az 5 gyógyszernél kevesebbet szedők esetében az átlagos PIM-szám 1,4 (±1,18) volt, míg az 5-nél több gyógyszert szedőknél ez a szám 2,88 (±1,67)-nak bizonyult. A leggyakrabban előforduló PIM-hatóanyagokat az **1. ábra** mutatja.



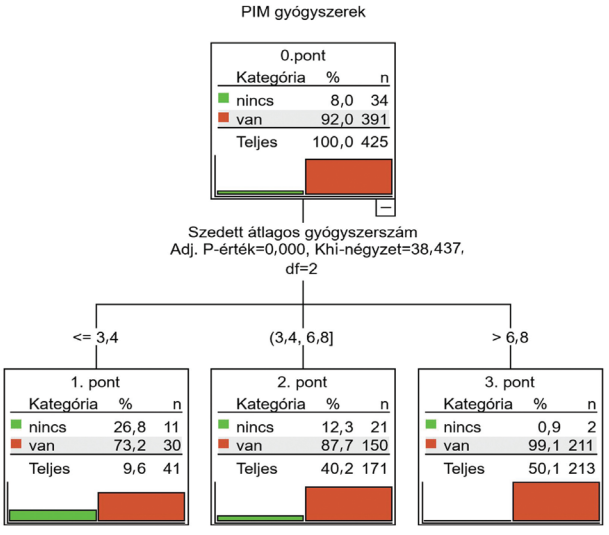
1. ábra A 10 legtöbbet használt PIM-hatóanyag előfordulása a vizsgált populációban



2. ábra A vizsgált betegek három különböző csoportja antikolinerg terhelés szerint

A 425 beteg 43%-a került a mérsékelt antikolinerg terhelésű csoportba és közel 5%-nál erős antikolinerg terhelést tapasztaltunk a gyógyszeres terápia értékelésénél **(2. ábra)**. A nem polifarm csoportban átlagosan 0,3 ilyen gyógyszer volt a terápiájukban, míg a polifarm csoportban ez a szám közel 1-nek bizonyult.

A döntésfaelemzés alapján egyedül a szedett gyógyszerek átlaga mutatott szignifikáns összefüggést a PIM-gyógyszerszedéssel. Három vagy annál kevesebb szedett gyógyszer esetén a betegek 73%-ánál volt legalább 1 PIM-gyógyszer; 4–7 gyógyszernél a betegek 87%-ánál volt legalább 1 PIM-gyógyszer; > 7 gyógyszernél a betegek 99%-ánál volt jelen a terápiában legalább 1 PIM-gyógyszer **(3. ábra)**.



3. ábra Döntésfaelemzés eredménye

I. táblázat Egy szempontos varianciaanalízis (ANOVA) eredménye

Antikolinerg terhelés	Betegszám	Párhozamosan szedett gyógyszerek átlag (±SD)
0	219	6,30 (±2,7)
1	122	7,17 (±2,6)
2	42	8,13 (±2,0)
3	22	7,79 (±2,3)
4	16	8,69 (±1,82)
5	4	9,49 (±4,9)

A logisztikus regresszió eredménye alapján minden egyes új gyógyszer bevezetése a terápiába 1,5-szeresére növeli a PIM-gyógyszer előfordulási esélyét (OR = 1,56).

Az egy szempontos varianciaanalízis szignifikáns különbséget igazolt a különböző antikolinerg terhelésű csoportok között a szedett gyógyszerek átlagában **(I. táblázat)**.

A vizsgált populációban a legnagyobb rizikóval rendelkező csoportba 20 beteg tartozott. Ezek a betegek halmozott gyógyszerszedők voltak, gyógyszerlistájukban legalább 1 PIM-gyógyszer volt megtalálható, antikolinerg terheléssel voltak azonosíthatók, továbbá beszűkült vesefunkcióval is rendelkeztek (GFR-értékük 30 ml/min/1,73 m^2-nál kevesebb volt).

A szakdolgozók válaszai alapján megállapítható, hogy a leggyakoribb gondjuk a gyógyszereléssel kapcsolatban az, hogy a lázlapon elrendelt gyógyszer nem található meg az osztályon, valamint hogy a lázlapon nem minden esetben van megjelölve a szükséges gyógyszer adagolása. Az orvosok válaszai alapján pedig elmondható, hogy csak részben voltak tájékozottak a PIM-listákkal kapcsolatban.

MEGBESZÉLÉS

Idős betegek gyógyszerelését vizsgáló tanulmányok rámutatnak arra, hogy a halmozott gyógyszerszedés (polifarmácia) előfordulása e populációban magasabb értéket mutat az átlaglakossághoz képest. Hazai adatok szerint (Országos Lakossági Egészségfelmérés) a 60–69 éves korosztály 72%-a, a 80 év felettiek 86%-a krónikus gyógyszerfogyasztó. A polifarmácia jelentségét vizsgáló tanulmányok 16–54% közé teszik a halmozott gyógyszerszedés gyakoriságát az idős populációban. (A vizsgálatok eltérő módszertanával magyarázható a kapott érékek különbözősége). Krónikus belgyógyászati osztályon végzett felmérésünk eredménye jól korrelál a fenti adatokkal.

A halmozott gyógyszerszedés kiemelt rizikót jelent az interakciók (gyógyszer-gyógyszer, gyógyszer-betegség), valamint a nem kívánt gyógyszerhatások megjelenése szempontjából. Nagyon fontos ezért a gyógyszeres terápia kvantitatív elemzésén felül a kvalitatív szempontokat is figyelembe venni, azaz a potenciálisan megfelelő vagy nem megfelelő hatóanyagokat (PIM) azonosítani, a komplex terápiák összantikolinerg terhelését meghatározni. Az általunk vizsgált betegek közel felénél igazolódott közepes vagy erős antikolinerg terhelést jelentő gyógyszeralkalmazás. Az antikolinerg mellékhatások felmérésének idős betegek krónikus gyógyszeres terápiájában azért van kiemelt jelentősége, mert e tünetek tovább súlyosbíthatják az idősekre jellemző geriátriai szindróma tüneteit (immobilitás, instabilitás, inkontinencia, intellektuális hanyatlás, iatrogénia) [5].

Vizsgálatunk elemezte a VI. Krónikus belgyógyászati osztály 2019-es egyedi, betegre szóló gyógyszerelését kvalitatív és kvantitatív szempontok alapján. Az eredményekkel szakmai visszacsatolást nyújtottunk az osztály szakdolgozói és orvosai számára. Különösen fontos azon magas rizikójú betegek azonosítása, akiknél legnagyobb valószínűséggel fordulhat elő gyógyszereléssel összefüggő nem várt esemény. Tanulmányunk felhívta a figyelmet az e csoportba tartozó betegek folyamatos monitorozásának fontosságára.

A kérdőíves felmérés egyértelműen igazolta, hogy az osztály teljes mértékben támogatná a klinikai gyógyszerész aktív, folyamatos részvételét az osztály munkájában. A PIM-listák ismertetése és gyakorlati alkalmazásának bemutatása segítséget nyújtott az osztályon dolgozóknak egy újabb szemlélet elkezdésére, mely alapvetően növelheti a betegbiztonságot.

KONKLÚZIÓ

Az idős populációra jellemző jelenség a halmozott gyógyszerszedés az e korosztályban potenciálisan nem javasolt szerek alkalmazásával. A krónikus belgyógyászati osztályon végzett vizsgálat alátámasztja a rendszeres terápiaáttekintés jelentőségét, PIM-gyógyszerek azonosítását az idős betegek biztonságos, és hatékony gyógyszeres kezelésének megvalósítása érdekében. A folyamatban fontos szerep hárul a klinikai gyógyszerészre szakmai ajánlásaival.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni dr. Csontos Diána főgyógyszerésznőnek a lehetőséget, hogy támogatását fejezte ki a projekttel kapcsolatban, végig ösztönzött és motivált, segítségével a megfelelő irányban tudtam elkezdeni a kutatásomat. Szeretném megköszönni a VI. Krónikus Belgyógyászat dolgozóinak, hogy befogadtak, és részvételükkel segítették kutatásom megvalósulását. Továbbá hálával tartozom közvetlen munkatársaim irányában is, hogy a napi munkámat támogatva lehetővé tették, hogy a projektem létrejöjjön.

Irodalom

1. Maarit S, Dimitrow, et al. Comparison of Prescribing Criteria to Evaluate the Appropriateness of Drug Treatment in Individuals Aged 65 and Older: A Systematic Review, Journal of the American Geriatrics Society, 2011;59(8):1521-30. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03497.x – **2.** Wehling M. Drug Therapy for the Elderly. Bécs: Springer; 2013. p. 26. – **3.** Barbara Clyne, et al. Potentially inappropriate or specifically appropriate?' Qualitative evaluation of general practitioners views on prescribing, polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in older people. BMC Family Practice, 2016;17:109. https://doi.org/10.1186/s12875-016-0507-y – **4.** Abdulaziz Al Odhayani, Ayla Tourkmani, et al. Potentially inappropriate medications prescribed for elderly patients through family physicians. Saudi Journal of Biological Sciences, 2017;24(1):200-7. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.05.006 – **5.** Ulrich Thiem, et al. Reduction of potentially inappropriate medication in the elderly: design of a cluster-randomised controlled trial in German primary care practices (RIME), Therapeutic Advances in Drug Safety, 2020;11:1-13. https://doi.org/10.1177/2042098620918459 – **6.** Daniela Fialová, et al. Applicability of EU(7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries, Therapeutic Advances in Drug Safety 2019;10:1-22.. https://doi.org/10.1177/2042098619854014 – **7.** Carole P, Kaufmann, et al. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools, European Journal of Clinical Pharmacology, 2014;70:1-11. https://doi.org/10.1007/s00228-013-1575-8 – **8.** Marie N. O'Connor, et al. Inappropriate Prescribing, Criteria, Detection and Prevention, Drugs and Aging 2012;29(6):437-52. https://doi.org/10.2165/11632610-000000000-00000 – **9.** Anna Renom-Guiteras, Gabriele Meyer, et al. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. European Journal of Clinical Pharmacology, Springer, 2015.. https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9 – **10.** Carlos E. Durán, Majda Azermai, et al. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults, European Journal of Clinical Pharmacology 2013;69:1485-96. https://doi.org/10.1007/s00228-013-1499-3

[1]Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet Intézeti Gyógyszertár, Budapest
[2]SZTE GYTK Klinikai Gyógyszerészeti Intézet, Szeged
*levelező szerző: toth.anita@bajcsy.hu

Budai Lívia

Porcvédelem:
mérlegen a patikaszerek hatásossága

Az artrózisra jellemző porcelváltozások a tünetek jelentkezése előtt évekkel elkezdődhetnek, így a terápia összemosódik a prevencióval. Ennek ismeretében, betegségre hajlamosító eltérések és minimális tünetek esetén is javasolt porcvédő készítmények alkalmazása. A különféle kismolekulás (glükózamin és kondroitin) és makromolekulás anyagok (kollagén, hialuronsav) hosszú távon alkalmazva, kedvező mellékhatás-profilú, ígéretes prevenciós és terápiás lehetőséget kínálnak. Kiemelendő, hogy a készítmények sóformája, gyártástechnológiája lényeges meghatározója a készítmények szervezetbeni sorsának és a terápiás hatásnak. Expediálás során érdemes a megbízható minőségű és tisztaságú, deklarált hatóanyag-tartalmú termékek mellett dönteni.

Cartilage protection

Arthritic cartilage alterations starting well before symptoms, so sometimes it might be difficult to differentiate between therapy and prevention. It is adviceable to start cartilage protection therapy for high risk patients or preventive measures at early symptoms. For long term treatment both small molecules (glucosamine and chondroitin) and macromolecules (collagen and hyaluronic acid) are suitable preventive and therapeutic options with smooth side effect profile. Different crystalline and pharmaceutical formulations determine pharmacokinetics and therapeutic effect. The drug of choice for expediation must be based on purity, reliable quality and declared ingredient content.

GLÜKÓZAMIN ÉS KONDROITIN

A porcvédőként ismert glükózaminba és kondroitin-szulfátba vetett bizalmat jelentősen megtépázta az a 2010-es metaanalízis (n=3803), ami alapján a térd- vagy csípőarthritises betegek állapota nem javult szignifikánsan a kondroitin-szulfáttal és/vagy glükózaminnal való kezeléseket követően. Számszerűen: a 10 vizsgálat összegzett eredménye szerint a vizuális analóg skálán kifejezett fájdalom változása a kezelések hatására egyik esetben sem lépte át az elvárt, 9 mm-es küszöböt (a skála 0-tól 100-ig terjed, a fájdalommentességtől a maximális fájdalomig) [1]. Jogosan vetődik fel a kérdés: valóban hatástalan hatóanyagokkal állunk szemben? A képzeletbeli mérleg egyik serpenyőjében van egy metaanalízis, a másik serpenyőjében pedig törzskönyvezett gyógyszerek és szakmai szervezetek ajánlásai állnak. Példaként hozható az ESCEO *(European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis)*, aminek a kezelési algoritmusa alapján a térd-osteoarthritis kezelésében a glükózamin-szulfát és a kondroitin-szulfát első vonalbeli terápiás megoldásnak számítanak [2].

A metaanalízist követő években született eredmények rávilágítottak arra, hogy a különféle glükózaminos és kondroitines készítmények nem kezelhetők egységes kategóriaként, és a készítmények között jelentős különbségek mutathatók ki, amik a terápiás hatásban is megnyilvánulhatnak [2].

Glükózamin különféle sóformákban juttatható a szervezetbe, és az elérhető terápiás hatás – az alkalmazott kémiai formától függően – jelentős eltéréseket mutat. A glükózamin szulfátsóinak a biohasznosíthatósága (kb. 90%) magasabb, mint a „szabadon” alkalmazott glükózaminé (kb. 26%). Továbbá, orális adagolást követően a glükózamin szulfátsóival mintegy 6-szor magasabb szérumszintek érhetők el, mint a hidrokloridsók adásával [3]. Bebizonyosodott az is, hogy a szabadalmaztatott gyártási eljárással készült kristályos glükózamin-szulfát alkalmazásakor (napi 1500 mg 3 hónapon át, 2 hónapos szünetek közbeiktatásával) a hatóanyag kellően magas koncentrációt ér el az ízületben, és alkalmazásával a kopásos ízületi fájdalmak mérséklésére szedett fájdalomcsillapítók fogyasztása csökkenthető [2]. A PEGASus *(Pharmaco-Epidemiology of GonAtrhroSis)* keretében vizsgált kristályos glükózamin-szulfát, glükózamin-hidroklorid, kondroitin-szulfát közül csak a kristályos glükózamin-szulfát csökkentette jelentős mértékben, 36%-kal a nem szteroid gyulladáscsökkentő- (NSAID-) fogyasztást, a többi hatóanyagnál nem volt szignifikáns a hatás [4].

A glükózamin optimális napi dózisa 900–1500 mg-ra tehető (újabb eredmények szerint 1500 mg [5]), amit napi 1 vagy 3 részletben vesznek be a betegek. Ez az a dózistartomány, amihez alkalmas sóforma esetén kedvező terápiás hatások kapcsolhatók [6].

A kondroitin-szulfát hatásosságát illetően egy 2019-es metaanalízis egyrészt a napi dózis jelentőségére mutat rá: 18 korábbi vizsgálat eredményeinek az



összegzése alapján a napi 1200 mg-os kondroitin-szulfát dózisokhoz kedvezőbb fájdalomcsillapító hatás rendelhető, mint a kisebb napi adagokhoz (≤1000 mg). Másrészt, a metaanalízis hangsúlyozza a gyógyszerkönyvi minőségű hatóanyagot tartalmazó készítmények ajánlásának a fontosságát [7]. A gyógyszerként törzskönyvezett kondroitin-szulfátos készítményekkel végzett klinikai vizsgálatok a fájdalom jelentős csökkenéséről, vagy megszűnéséről számolnak be. A legtöbb esetben javul az ízület mozgathatósága, egyúttal csökkenthető az analgetikumok fogyasztása [6, 7].

KOLLAGÉN

Ismert olyan humán vizsgálat, ami szerint a természetes kollagénes kezelés kedvezőbben hat a térd nyújthatóságára és a fájdalomra, mint a placebo. Emellett, a vizsgálat szerint térdarthrosisos betegeknél napi 40 mg természetes kollagén szedése egy 1500 mg glükózamint és 1200 mg kondroitin-szulfátot tartalmazó készítménynél is kedvezőbb hatásúnak bizonyul, mind a vizuális analóg skálával mért fájdalom, mind pedig az arthritis súlyosságának kifejezésére használt WOMAC-index *(Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)* tekintetében [8,9]. Összességében azonban a kollagén és kollagénderivátumok osteoarthritis esetén mutatott hatásosságára vonatkozóan csak kevés eredmény áll rendelkezésre, és további vizsgálatok szükségesek a kollagén jelentette terápiás lehetőség kiaknázása érdekében [10].

Az egyes kollagénkészítmények között jelentős különbségek lehetnek az abszorpció és a terápiás hatás tekintetében. A csak hővel kezelt zselatinkészítmények oligo- és polipeptid-keverékeknek tekinthetők, amik nem képesek ellenállni a gyomor savas kémhatásának és a béltraktus bontóenzimeinek. Ellenben, a természetes (nem denaturált) kollagénkészítményeknél a polipeptid-struktúra a gyomor- és béltraktusban intakt maradhat. Utóbbinál a gyomorsav és pepszin alkalmazása mellett, még 90 perc elteltével is közel 50%-ban kimutatható ép szerkezetű kollagén [8].

HIALURONSAV

A hialuronsav az ízületek viszkoelasztikus „kenőanyaga”, ami hozzájárul ahhoz, hogy az ízületi felszínek épek maradjanak, és azok jelentős kopás, súrlódás, fájdalom nélkül elmozdulhassanak egymás mellett. A hialuronsav intraartikuláris adása traumatikus és degeneratív ízületi betegségeknél igazoltan hatásos megoldást kínál. A hialuronsav ízületekbe injekciózása a szinoviális folyadék viszkoelaszticitásának helyreállítását, valamint az ízületi porc „hibajavító” folyamatait segíti elő. Emellett, a hialuronsavhoz gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatás is köthető [6]. A legfrissebb eredmények arról tanúskodnak, hogy a hialuronsav nem csak ízületbe fecskendezve, hanem *per os* adagolva is képes az arthritises panaszok enyhítésére.

Az elmúlt néhány évben több száz beteg bevonásával számos olyan klinikai vizsgálat történt, amik a szájon át szedett hialuronsav térdízületi arthritisben kifejtett hatását vizsgálták [11]. Az eredmények az ízületi mechanika és az izomfunkció javulását, a csontmetabolizmus markereinek a javulását, valamint a kopásos és gyulladásos térdízületi betegséggel járó panaszok, köztük a fájdalom érezhető enyhülését igazolták. A vizsgálatok során jellemzően napi 48 mg és 225 mg közötti dózisú hialuronsavat alkalmaztak, általában 3-4 hónapon keresztül [11].

ÖSSZEGZÉS

A porcvédő készítmények, legyenek azok kis- vagy makromolekulájúak, elsősorban az arthrosis kezdeti stádiumában használhatók hatékonyan. Hangsúlyozandó, hogy nem alkalmi, hanem tartós kezeléstől várható csak terápiás hatás. A betegek által elvárt gyors fájdalomcsökkentés eléréséhez a kondroprotektív szerek analgetikummal és/vagy gyulladáscsökkentővel kiegészítve ajánlhatók.

Irodalom

1. Wandel S, Jüni P, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. BMJ. 2010;341:c4675. – **2.** Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum. 2016;45:S12-7. – **3.** Examine. Glucosamine. https://examine.com/supplements/glucosamine/research/#forms-of-glucosamine-supplementation_glucosamine-sulfate-salts (2021.04.23.) – **4.** Rovati LC, Girolami F, et al. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. Semin Arthritis Rheum. 2016;45:S34-41. – **5.** Saengnipanthkul S, Waikakul S, et al. Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. Int J Rheum Dis. 2019;22:376-85. – **6.** www.ogyei.gov.hu (2021.04.22.) – **7.** Knapik JJ, Pope R, et al. Effects of oral chondroitin sulfate on osteoarthritis-related pain and joint structural changes: systematic review and meta-analysis. J Spec Oper Med. 2019;19:113-24. – **8.** Szántó S. Porcvédelem szájon át szedett korszerű, természetes kollagénkészítménnyel. (2020.08.11.) www.medicalonline.hu (2021.04.23.) – **9.** Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutr J. 2016;15:14. – **10.** Honvo G, Lengelé L, et al. Role of collagen derivatives in osteoarthritis and cartilage repair: a systematic scoping review with evidence mapping. Rheumatol Ther. 2020;7:703-40. – **11.** Oe M, Tashiro T, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. Nutr J. 2016;15:11.

A KORLÁTOK NÉLKÜLI MOZGÁSÉRT

CARTInorm® +D3
étrend-kiegészítő filmtabletta



- **nagy dózisú,** komplex támogatás az ízületeknek, izmoknak és csontoknak
- időskorúaknak, túlsúllyal küzdőknek

CARTInorm®
étrend-kiegészítő por oldathoz
+ BIOcollagen



- **a bioaktív kollagén peptidek** serkentik a porcszövet regenerációját
- vízben oldódó formula

Business Superbrands 2021

Az étrend-kiegészítő fogyasztása nem helyettesíti a változatos étrendet és az egészséges életmódot!
Forgalmazza: Goodwill Pharma Kft. 6724 Szeged, Cserzy Mihály u. 32.

Goodwill

Budai Marianna

Epekövesség számokban

Statisztikák szerint az Amerikai Egyesült Államokban a férfiak 6%-ánál és a nők 9%-ánál mutatható ki epekő. Az epeköves betegek nagy része tünetmentes „kőhordozó”. Normálfunkciójú epehólyag és epevezeték esetén az aszimptomatikus epekövesség nem igényel kezelést. Minden évben a korábban tünetmentes epeköves személyek körülbelül 1-2%-ánál jelennek meg az epekövességre utaló panaszok [1].

Urzodezoxikólsavval végzett epekőoldás koleszterines epekövek esetén alkalmazható a kisméretű, 15 milliméternél kisebb kövek oldására. A gyógyszeres kőoldás viszonylag hosszú folyamat, 1 éves gyógyszerszedést is szükségessé tehet, és az epeköves betegeknek csak az 50%-ánál vezet eredményre [1, 2].

Az epekőkólika éles, a hasi régió jobb felső részén fellépő fájdalommal jár, amit gyakran kísér hányinger és hányás. Gyakori, hogy a zsíros ételek fogyasztása váltja ki az epehólyag görcsét, a kólikás fájdalmat. Amennyiben az ételhez köthető a görcsös fájdalom, akkor tipikusan az étel fogyasztását követően 1 órával lépnek fel a fájdalmas panaszok, amik 1–5 órán át állnak fenn [1].

Nem komplikált esetben fájdalomcsillapító és simazizom-görcsoldó gyógyszeres kezelés alkalmazható. A beteget diétás tanácsokkal kell ellátni, elsősorban az alacsony zsírbevitelre vonatkozóan. A későbbiekben a betegnél nagy eséllyel epekő-eltávolító műtétre fog sor kerülni, elektív sebészeti beavatkozás keretében [1].

Az epeköves roham alatt jelentkező láz, pulzusszám-emelkedés, vérnyomásesés vagy sárgaság komplikációkra (pancreatitis, cholangitis stb.) utaló jelek, amik azonnali orvosi/kórházi ellátást igényelnek [1].

Az elektív laparoszkópiás epekőeltávolító műtétek mortalitási rátája 1% alatti. A sürgősségi beavatkozásként végrehajtott epekő-eltávolító műtéteknél ennél magasabb elhalálozási arányok tapasztalhatók [1].

Irodalom

1. Tanaja J, Lopez RA, Meer JM. Cholelithiasis. [Updated 2021 Dec 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470440/ – **2.** www.ogyei.gov.hu; gyógyszerinformációk

budaimarianna@gmail.com

ROWAchol®
70 ÉVE FORGALOMBAN!
ÉTKEZÉS UTÁNI PANASZOKRA, GÖRCSRE, PUFFADÁSRA
• Epekímélő étrend: www.rowachol.hu
• Epehajtó (emésztési zavarok, puffadás)
• Görcsoldó epekő vagy epeműtét után
• Gyulladáscsökkentő
• Fokozott epekőképződés, fogyókúra, elhízás esetén
• Tiszta hatóanyagok
belsőleges oldatos cseppek
3–5 cseppet falat ételre, cukorra cseppentve. Bevétele után igyon rá folyadékot!
ROWACHOL® Belsőleges oldatos cseppek 10 ml
Máj- és epebetegségek (pl. epekő, epegörcs, epehólyag- és epevezeték gyulladás, májgyulladás) kezelésére szolgáló készítmény.
Evés előtt fél órával, kúraszerűen!
ROWAchol® lágy kapszula 30 db
Máj- és epebetegségek (pl. epekő, epegörcs, epehólyag- és epevezeték gyulladás, májgyulladás) kezelésére, valamint az újbóli kőképződés megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény. OGYI-T-6586/04
lágy kapszula
VÉNY NÉLKÜL GYÓGYSZERTÁRBAN KAPHATÓ
ROWA® Pharmaceuticals Limited Bantry, Co. Cork, Ireland
www.rowachol.hu
sAtco
www.satco.hu
1119 Budapest, Fehérvári út 89–95.
Telefon:(+36-1)371-0530 • E-mail:satco@satco.t-online.hu
A kockázatokról és a mellékhatásokról olvassa el a betegtájékoztatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét!

Budai Marianna

Probiotikumok és prebiotikumok alkalmazása újszülötteknél és csecsemőknél

Koraszülötteknél és csecsemőknél több kórkép megelőzésében és kezelésében kaphat szerepet a mikrobiom befolyásolása, a gondosan megválasztott mikroorganizmusok megfelelő mennyiségben való adagolása, vagyis a probiotikumos kezelés. Amennyiben az anyatejes táplálás nem valósítható meg, és tápszeres táplálásra kerül sor, kedvező hatású lehet, ha az alkalmazott tápszer összetevői között megtalálhatók a pre- és a probiotikumok.

Kulcsszavak: prebiotikumok, probiotikumok, mikrobiom

Probiotics and Prebiotics in Newborns and Infants

In premature babies and infants influencing the microbiom and application of selected microorganisms on quantitative doses can be a preventive measure or a therapeutic treatment for different paediatric diseases. When breast feeding is unavailable, it is favourable to choose an infant formula with prebiotic and probiotic ingredients.

Keywords: prebiotics, probiotics, microbiom

A BÉLFLÓRA „IDŐVONALA”

A bélflóra összetétele az életkor előrehaladtával markáns változásokon megy keresztül. A bélben élő mikroorganizmusok „lenyomata” egyfajta biológiai óraként jelzi azt, hogy milyen idős a gazdaszervezet [1].

Az első baktériumokkal feltételezhetően még az anyaméhben találkozik a növekvő magzat. A hüvelyi szülés során különféle baktériumok, elsősorban Lactobacillusok és Prevotellák jutnak az újszülött szervezetébe; ezzel a típusú baktériumokkal való találkozás a császármetszéssel világra jött gyermekeknél elmarad.

Későbbiekben a bélflórát az anyatejes táplálás gazdagítja. Az anyatej olyan mikroorganizmusokkal is ellátja a szoptatott gyermeket, amik az immunrendszeri működésben kulcsszerepet betöltő normál bélflóra kialakulásához szükségesek.

Az anyatejben található baktériumok között a Lactobacillusok és a Bifidobacteriumok a leggyakoribbak; a Bifidobacteriumok közül pedig a *Bifidobacterium breve (B. breve)* a leggyakrabban izolált faj [2].

Az anyatej nem csak probiotikus baktériumokat, hanem az azok életterét kedvezően befolyásoló prebiotikumokat, oligoszacharidokat is tartalmaz. Összességében: a sajátos összetételű anyatejcukrok hozzájárulnak az egészséges bélrendszeri mikrobiom kialakulásához. Emellett az oligoszacharidok azt is elősegítik, hogy a széklet állaga – az anyatejes csecsemőkre jellemző módon – kellőképpen lágy legyen.

Az idővonalon továbbhaladva: a későbbiekben jelentős lépést jelent a bélflóra fejlődésében a szilárd táplálékra való átállás, az anyatejes táplálás elhagyása [1].

A MIKROBIOM BEFOLYÁSOLÁSA A GYÓGYÍTÁS RÉSZE

A bélben élő mikroorganizmusok az emésztőrendszeri funkciók egészségén túl az immunrendszer működésében, a növekedés és fejlődés szabályozásában is jelentős szerepet játszanak [1–6]. Minden olyan tényező, ami diszbiózist okoz, különféle tünetek, kórképek megjelenéséhez vezethet. A hasmenés, a különféle infekciókkal, köztük a légúti fertőzésekkel szembeni fogékonyság növekedése, az allergiás kórképek megjelenése, továbbá a funkcionális bélrendszeri problémák egyaránt összefügghetnek a diszbiózissal [3–5].

TÖBB ESETBEN EVIDENCIAALAPÚ A PROBIOTIKUMOK CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI ALKALMAZÁSA

Nekrotizáló enterocolitis és újszülöttkori szepszis megelőzése probiotikumokkal

Koraszülötteknél a nekrotizáló enterocolitis és az újszülöttkori szepszis a halálozás vezető okának számít. Az újszülöttkori szepszis elsősorban a nagyon kis súllyal született gyermekeket érinti, és náluk a mortalitást jelentősen növeli, továbbá a későbbi idegrendszeri fejlődést befolyásolja.

Mindkét kórkép patogenezisében szerepet kap az intesztinális barrier éretlensége, és annak következtében a potenciális patogén baktériumok átjutása. Ebből eredően lényeges az eubiózist elősegítő lépések megtétele. Több vizsgálat kimutatta, hogy a koraszülöttek bélflórájában a Lactobacillusok és a Bifidobacteriumok aránytalanul kis számban vannak jelen, így a pótlásuk hozzásegíthet az érési folyamatok támogatásához, a koraszülöttséggel összefüggő kórképek prevenciójához.

Az ESPGHAN (Európai Gyermek-gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság; European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) állásfoglalása alapján a *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) alkalmazása, illetve annak a *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12, illetve *S. thermophilus* TH-4 törzsekkel képzett kombinációi evidenciát szolgáltatnak arra, hogy ezek a probiotikumos kezelések képesek csökkenteni a nekrotizáló enterocolitis incidenciáját [3].

Hasmenés kivédése és kezelése probiotikumokkal

Az akut hasmenések vonatkozásában áll a rendelkezésre a legtöbb evidencia arra vonatkozóan, hogy a tünetek szoros kapcsolatban állnak a diszbiózissal.

Az akut hasmenés kezelésében a messzemenően legtöbbet tanulmányozott probiotikus baktériumtörzs a *Lactobacillus rhamnosus* GG, ami korábban az ESPGHAN erős szintű ajánlását is elnyerte ebben az indikációban [3]. Emellett, akut gastroenteritis esetén a gombák közé tartozó *Saccharomyces boulardii*-ra vonatkozó ESPGHAN ajánlások erőssége megegyezik az LGG ajánlásának erősségével [3].

Allergiás kórképek prevenciója probiotikumokkal

Az elmúlt évtizedekben a nyugati világban jelentősen megugrott az allergiás megbetegedések gyakorisága, ideértve az atópiás dermatitis, az ételallergia, az allergiás rhinitis és az asztma előfordulását is. A különféle okok között fellelhető a bélflóra korai fejlődésében tapasztalható zavar, ami részben a megszületés módjával, a gyermek táplálásának a módjával (anyatejes vagy tápszeres táplálás) és az esetleges antibiotikumszedéssel is összefügghet.

Vannak arra utaló vizsgálatok, hogy a csecsemőkori probiotikumos kezelések csökkentik a későbbiekben az ekcémás kórképek előfordulási gyakoriságát [3].

Funkcionális emésztőrendszeri betegségek megelőzése, kezelése probiotikumokkal

A kólika, a funkcionális székrekedés és a regurgitáció vagy „bukás” gyakori panaszok [3, 7]. Több vizsgálat igazolta, hogy a Lactobacillusok és Bifidobacteriumok magasabb száma az egészséges bélműködés egyik alapvető feltétele csecsemőkorban.

Noha egyértelmű probiotikum-ajánlás ezen a területen egyelőre nem született, törekedni kell arra, hogy anyatej hiányában olyan (anyatej-helyettesítő) tápszert kapjanak az újszülöttek vagy csecsemők, amik pro- vagy prebiotikum-tartalmuk révén hozzájárulnak ahhoz, hogy a bélben az említett jótékony baktériumok megtelepedhessenek [7].

Tápszerfejlesztés pre- és probiotikumokkal

A tápszerek fejlesztése során arra törekednek, hogy az anyatej összetételét minél inkább utánzó, így annak a kedvező élettani hatásaival egyre kifejezettebben rendelkező tápszereket állítsanak elő. Mindez vonatkozik az anyatejben található pre- és probiotikumokra is, illetve a szinergista kombinációjukra, az ún. szinbiotikumokra is.

A tápszerekhez adott probiotikumok közül említhető a *B. breve* M-16V törzs. Az anyatej komplex oligoszacharid összetételét mimikáló prebiotikumok példája pedig a rövid láncú galakto-oligoszacharid és hosszú láncú frukto-oligoszacharid 9:1 arányú keverék (scGOS/lcFOS 9:1) lehet. Klinikai vizsgálat igazolja, hogy az scGOS/lcFOS 9:1 korai életkorban való alkalmazása védőhatást biztosít az ekcéma kialakulása ellen, mind 6 hónapos életkorban, mind pedig 5 éves korban azoknál a gyermekeknél, akiknél a családban előforduló allergia miatt magas az allergiakockázat [8].

Irodalom

1. Kundu P. et al. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. Cell 171; 1481-1493. 2017. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.024 – **2.** Hunt KM. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. PLoS One e21313; 2011. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313 – **3.** Martinelli M. et al. Probiotics' efficacy in paediatric diseases: which is the evidence? A critical review on behalf of the Italian Society of Pediatrics. Ital. J. Pediatr. 46: 104; 2020. https://doi.org/10.1186/s13052-020-00862-z – **4.** Hojsak I. Probiotics in children: What is the evidence? Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 20; 139-146. 2017. https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.3.139 – **5.** Koay WLA, Sadler ED. Probiotics in children: To use or not to use? Contemporary PEDS J. 36(4); 2019. – **6.** Onubi OJ et al. Effects of probiotics on child growth: a systematic review. J. Health Popul. Nutr. 34: 8; 2015. https://doi.org/10.1186/s41043-015-0010-4 – **7.** Partty A. et al. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders. Nutrients 10; 1936. 2018. https://doi.org/10.3390/nu10121836 – **8.** Arslanoglu S. et al. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 26; 49-59. 2012.

budaimarianna@gmail.com

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

AZ

EGYETLEN SZIMBIOTIKUS*

TÁPSZERCSALÁD MAGYARORSZÁGON
SYNEO™ FORMULÁVAL



0-12 HÓIG



6-12 HÓIG

MILUMIL HA START
PROSYNEO

MILUMIL HA 2
PROSYNEO

Helyreállítja a bélflóra egyensúlyát[1,2]

* Prebiotikus oligoszacharidokat (scGOS/lcFOS) és probiotikus Bifidobaktériumot tartalmaz. **1.** van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. Clin Exp Allergy. 2010;40(5):795-804; **2.** Chua MC, Ben-Amor K, Lay C, et al. Effect of Synbiotic on the Gut Microbiota of Cesarean Delivered Infants: A Randomized, Double-blind, Multi-center Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017[;65(1):102-106. **Milumil HA Start Prosyneo** 400g, közfinanszírozás alapjául elfogadott ár**: 2398 Ft, támogatás mértéke (25%): 600 Ft, térítési díj: 1798 Ft. **Milumil HA2 Prosyneo** 400g, közfinanszírozás alapjául elfogadott ár**: 2304 Ft, támogatás mértéke (25%): 576 Ft, térítési díj: 1728 Ft.** Forrás: www.neak.gov.hu, Publikus gyógyszertörzs (PUPHA), érvényesség kezdete: 2022.02.01. Tájékoztató kizárólag egészségügyi szakemberek részére. A Danone Kft. kizárja a felelősségét az egészségügyi szakembereknek szóló szakmai tájékoztató anyag illetéktelen személyek általi felhasználásáért. Jelen kiadvány elválaszthatatlan részét képezik a kiadványban ismertetett termékek címkeszövegei, amelyek megtalálhatóak a QR kód alatt. Fontos figyelmeztetés! Az anyatej a legjobb a csecsemő számára, 6 hónapos korig a kizárólagos szoptatás a legideálisabb táplálási mód. Amennyiben nem áll rendelkezésre elegendő anyatej, vagy a szoptatásnak más akadálya van, az anyatej-helyettesítő tápszert a gyermekorvos utasítása szerint és ellenőrzése mellett ajánlott alkalmazni. A **Milumil HA Start Prosyneo** a nem szoptatott csecsemők számára azok születésétől kezdve megfelelő és 6 hónapos korig kizárólagos táplálékként, 6 hónapos kort követően vegyes táplálékkal kiegészítve adható. A termék alkalmazása előtt annak megfelelő elkészítésére, tárolására és megsemmisítésre vonatkozó információkért olvassa el a termék címkéjét. Ne térjen el a címke szerinti használati utasítástól, mert az zavart okozhat a kisbaba fejlődésében. A **Milumil HA 2 Prosyneo** anyatej-kiegészítő tápszer vegyes táplálékkal kiegészítve adható, nem alkalmas 6 hónapos kor előtt az anyatej helyettesítésére. A hozzátáplálást csak orvosi vagy táplálkozástudományi szakemberek tanácsára ajánlott megkezdeni, a csecsemő egyedi növekedési és fejlődési igényeit figyelembe véve. A termék alkalmazása előtt annak megfelelő elkészítésére, tárolására és megsemmisítésre vonatkozó információkért olvassa el az adott termék címkéjét. Promóciós kód: PEADSYN22ADVPEAD8HU, lezárás dátuma: 2022.02.03.

PROBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA ANTIBIOTIKUM-KEZELÉS SORÁN

SÉRÜLÉKENY IDŐSZAK

AZ ANTIBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA A BÉLFLÓRA EGYENSÚLYÁNAK FELBORULÁSÁHOZ VEZETHET[1]

- MEGNŐ A KÁROS MIKRÓBÁK SZÁMA
- CSÖKKEN A HASZNOS MIKRÓBÁK SZÁMA
- LECSÖKKEN A MIKRÓBÁK SOKFÉLESÉGE



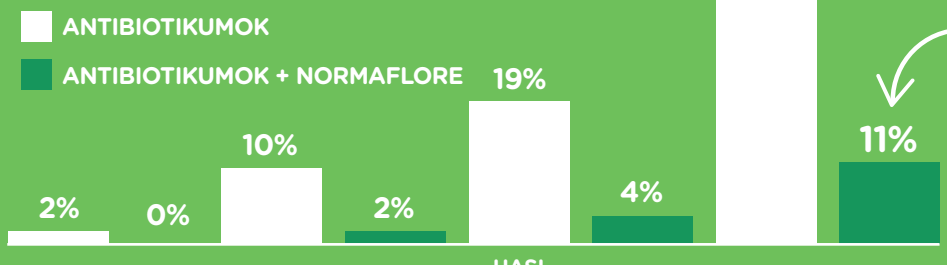
ÍGY MŰKÖDIK[2,3]

A **Bacillus clausii** spórái túlélnek a gyomor savas környezetében.

Csak a belekben csíráznak

A Bacillus clausii spórák az emberi bélrendszerben az egyszeri dózis bevételét követő 12. napig kimutathatók és megtalálhatók a székletben.

SEGÍT CSÖKKENTENI A TÁPCSATORNAI MELLÉKHATÁSOKAT[4]



Adaptálva: 93 , 3-14 éves , felső légúti panaszok miatt antibiotikummal kezelt gyermekeken végzett randomizált klinikai vizsgálat.

AKÁR 70%-KAL CSÖKKENTI A TÁPCSATORNAI MELLÉK-HATÁSOKAT

A Normaflore belsőleges szuszpenzió és Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió – a Bacillus clausii spóra (probiotikum) hozzájárul a bélflóra egyensúlyának fenntartásához.

1. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease Cellular Microbiology, 2014, 16 (7), 1024-33.
2. Ghelardi E. Celandroni F, Salvetti S, Gueye SA, Lupetti A, Senesi S. Survival and persistence of Bacillus clausii in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. J Appl Microbiol. 2015;119(2):552-9.
3. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, Lupeni A, Ghelardi E. Compositional Quality and Potential Gastrointestinal Behavior of Probiotic Products Commercialized in Italy. Front Med (Lausanne), 2018;5:59,
4. Puddu M, et al. Clinical experience with Bacillus subtilis in chiidren treated with antibiotics. Redialria Internazionale (international paediatrics) Ed6/1980.
5. Ouwehand AC, Forssten S. Hibberd AA, Lyra A, Stahl B. Probiotic aporoach to prevent antibiotic resistance. Ann Med. 2016:48(4):246-55.
6. Horosheva TV, Vodyanoy V, Sorokulova I. Efficacy of Bacillus probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. JMM Case Rep. 2014

Normaflore gyógyszerek

BIZONYÍTOTT HATÉKONYSÁG

NO. 1.
Magyarország első számú probiotikuma*

GYÓGYSZER STÁTUSZ

A Normaflore gyógyszerek a Bacillus clausii 4 törzsének spóráit tartalmazzák. Hatásosságuk és biztonságosságuk klinikai vizsgálatokkal bizonyított. A probiotikumok javítják az antibiotikus terápiával való együttműködés készségét[5]. Csökkenti az antibiotikumok emésztőrendszeri mellékhatásait[6].

ELLENÁLLNAK:

- a gyomorsavnak;
- az emésztőenzimeknek;
- 14 féle antibiotikum hatóanyagnak;
- a hőhatásnak;

VÉDI ÉS HELYREÁLLÍTJA A BÉLFLÓRA EGYENSÚLYÁT, ÍGY HATÉKONYAN SEGÍTI A GYÓGYULÁS FOLYAMATÁT.



HOZZÁJÁRULHAT A SZERVEZET VÉDEKEZŐKÉPESSÉGÉHEZ.

ADAGOLÁS:

NORMAFLORE BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ

- **CSECSEMŐKNEK ÉS GYEREKEKNEK:** 1-2 műanyag tartály tartalma.
- **FELNŐTTEKNEK:** 2-3 műanyag tartály tartalma.

1-2x /nap

Elsősorban gyermekek kezelésére ajánljuk



NORMAFLORE EXTRA 4 MILLIÁRD/5 ML BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ

- **CSECSEMŐKNEK ÉS GYEREKEKNEK:** 1 műanyag tartály tartalma.
- **FELNŐTTEKNEK:** 1 műanyag tartály tartalma.

Az egész család számára



1x /nap

Bővebb információért olvassa el a Normaflore gyógyszerek alkalmazási előírásait!

NORMAFLORE BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ

NORMAFLORE EXTRA 4 MILLIÁRD/5 ML BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ

*Az IQVIA Pharmatrend MAT 07/2021 adatok alapján a Normaflore a legnagyobb dobozszámban eladott termék a 03F1+03D5 kategóriákban.

Bacillus clausii spórát tartalmazó, vény nélkül kapható gyógyszerek. A Normaflore gyógyszerek használata az antibiotikum-kúra első napjától a kúra teljes ideje alatt, illetve azt követően legfeljebb 1 hétig ajánlott. A Normaflore belsőleges szuszpenziót és a Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml probiotikumokat gyerekek és felnőttek egyaránt alkalmazhatják.

Opella Healthcare Commercial Kft. 1045 Budapest, Tó utca 1-5.
Telefon: (+36 1) 505 0050 Gyógyszer- és egyéb termékinformáció: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.normaflore.hu MAT-HU-2200036 (2022.01.24.)

SANOFI CONSUMER HEALTH CARE

Gémesné Ökrös Bettina*, Bózsity-Faragó Noémi

Depresszió kezelése a várandósság alatt

A depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai kórkép és az antidepresszánst használó terhes nők száma is egyre nő. A terhesség alatti depresszió kezelésekor az orvosnak mérlegelnie kell, hogy melyik jár nagyobb kockázattal: az anya kezeletlen depressziója vagy az intrauterin gyógyszerexpozíció a magzatra nézve. A kezelés enyhébb esetben pszichoterápiával történik, míg súlyosabb esetben pszichoterápiával kiegészített farmakoterápiával. Jelenlegi adatok alapján a szelektív szerotoninreuptake-gátlókat tartják elsőként választandó szerként, az újabb antidepresszánsokkal kapcsolatban egyelőre nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Kulcsszavak: depresszió, terhesség alatti depresszió, antidepresszánsok

Antidepressant therapy during pregnancy

Depression is one of the most common mental disorders and the number of pregnant women using antidepressants is also increasing. In depression treatment during pregnancy, medical professionals should consider which carries the higher risk: untreated maternal depression or intrauterine drug exposure to the fetus. For mild depression the recommended treatment is psychotherapy, while in more severe cases pharmacotherapy in addition to psychotherapy are recommended. According to current data, selective serotonin reuptake inhibitors are considered as first-line medication, while limited data are available from newer antidepressants.

Keywords: depression, depression during pregnancy, antidepressants

BEVEZETÉS

A depresszió a várandósság és a szülést követő időszak gyakori szövődménye. A közzétett tanulmányok alapján a nők körülbelül 18%-a szenved prenatális depresszióban, míg 19%-uknál a tünetek a szülést követő néhány héten belül jelentkeznek. A betegség diagnosztizálásának hiánya negatív hatással lehet mind az anyára, mind pedig a babára nézve [1]. A terhes nők számára felírt antidepresszánsok száma az elmúlt évtizedben megnőtt, a jelenlegi becslések szerint a fejlett országokban legalább minden tizedik nő használ antidepresszánst a várandóssága alatt [2].

A súlyos depresszió az életminőség nagyfokú romlásával jár, a DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 2013-ban megjelent 5. változata alapján a diagnózis akkor állítható fel, ha az alábbi 9 tünet közül legalább 5 jelen volt legalább kéthetes időszak alatt:

1. depressziós, levert hangulat,
2. az érdeklődés és az öröm jelentős csökkenése (anhedónia),
3. jelentős súly- és étvágycsökkenés vagy -fokozódás,
4. insomnia vagy hypersomnia,
5. motoros agitáció vagy gátoltság,
6. fáradtság vagy anergia,
7. értéktelenség érzete vagy önvád, bűntudat,
8. csökkent gondolkodási, koncentrálási képesség vagy döntésképtelenség,
9. halállal, öngyilkossággal kapcsolatos visszatérő gondolatok, öngyilkossági terv vagy kísérlet.

Az első vagy a második tünetnek mindenképp jelen kell lennie. A diagnózishoz fontos továbbá, hogy a tünetek nem magyarázhatóak jobban alternatív pszichiátriai diagnózissal, illetve egyéb más betegség vagy gyógyszer oki szerepe kizárható.

A depresszió kialakulásában genetikai és környezeti hatások egyaránt szerepet játszanak, viszont a pontos mechanizmus még nem ismert, ezért különféle hipotéziseket állítottak fel a major depresszió patofiziológiájának magyarázatára.

Az egyik leggyakoribb hipotézis a monoamin hipotézis, mely szerint depresszió során a monoaminok, köztük a szerotonin (5-HT), a noradrenalin (NA) és a dopamin (DA) koncentrációja a szinaptikus résekben csökken. A modell legfőbb problémája, hogy nem ad magyarázatot arra, hogy az antidepresszánsok miért csak 2–4 hét után fejtik ki hatásukat, valamint, hogy egyes betegek miért reagálnak az antidepresszánsok egyik típusára, mások pedig miért nem.

Megfigyelték továbbá, hogy a depresszió a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely diszregulációját, ezzel a glükokortikoidszint folyamatos emelkedését, valamint a sérülékeny agyi régiók, köztük a hippocampus morfológiai változását vonják maguk után.

Rövidítések és kifejezések jegyzéke	
5-HT	szerotonin
ADHD	figyelemhiányos hiperaktivitási zavar
ASD	autizmus spektrumzavar
BDNF	agyi eredetű növekedési faktor
DA	dopamin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECT	elektrokonvulzív terápia
FDA	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal
MAO	monoaminoxidáz
NA	noradrenalin
PNAS	rossz újszülöttkori adaptációs szindróma
rTMS	repetitív transzkraniális mágneses stimuláció
SNRI	szerotonin- és noradrenalinrvisszavétel-gátló
SSRI	szelektív szerotoninvisszavétel-gátló
TCA	triciklusos antidepresszáns
trimeszter	a terhesség idejét három egyenlő hosszúságú szakaszra, vagy más néven trimeszterre osztják fel
gesztációs hét	terhességi hét

Az utóbbi időkben kimutatták, hogy a felnőtt agyban is képződnek új neuronok, ezt a folyamatot neurogenezisnek nevezzük. Az egyik neurogenezisért felelős agyi védőfaktor az agyi eredetű növekedési faktor (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF). A neurotróf hipotézis szerint a depresszió a neurotrofinok, pl. a BDNF szint csökkenésének a következménye, amely az idegsejtek atrófiájához, a gliamennyiség és a neurogenezis csökkenéséhez vezet. Kimutatták, hogy az antidepresszánsok egyaránt növelik a BDNF-szintet, és képesek visszafordítani az atrófiát [3].

Nagy valószínűséggel ezen hipotézisek kombinációja okozza a betegséget. Ezenfelül a várandósság során jelentkező hormonális változások szintén hozzájárulhatnak a meglévő depresszió fokozódásához, illetve addig lappangó depresszió felszínre kerüléséhez, amelyet kezelni szükséges [4].

Gyógyszeres terápiát közepesen súlyos és súlyos depresszió esetén alkalmaznak, enyhe esetben a pszichoterápia javasolt. A terhesség alatti gyógyszeres kezelésről általánosságban elmondható, hogy a legkisebb rizikóval rendelkező szer legkisebb, még hatékony dózisát kell alkalmaznunk, valamint törekednünk kell a polifarmácia elkerülésére. Alapvető a jelentősége annak is, hogy a gesztációs periódus mely időszakában került sor az adott gyógyszer alkalmazására. A megtermékenyítést követő első 7 napban a „minden vagy semmi” elv érvényesül. Majd az implantációt követően, az első trimeszterben a gesztációs héttől függően az éppen kialakuló szervek szenvedhetnek károsodást, pl. velőcsőzáródási rendellenességek, farkastorok, nyúlajak. Az első trimeszterben tehát a legérzékenyebb a magzat, így fontos, hogy csak a legszükségesebb gyógyszereket alkalmazzuk [5]. A második és harmadik trimeszter alatt szedett gyógyszerek ritkábban okoznak fejlődési rendellenességet, ebben az esetben a legnagyobb veszélyt a metabolikus folyamatok befolyásolása jelentheti. Kialakulhatnak funkcionális idegrendszeri, nyirokszervi, ivarszervi, valamint csontvelő-károsodások [6].



Gémesné dr. Ökrös Bettina számára már gimnáziumi tanulmányai során kiderült a biológia és a kémia iránti elkötelezettsége, emellett a vágy, hogy emberekkel foglalkozhasson és segíthessen nekik, a gyógyszerészet felé irányította figyelmét, melyre tudatosan készült és 2016-ban sikeresen felvételizett, majd 2021-ben végzett a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Egyetemi évei alatt a hatástan volt a fő érdeklődési köre, szakdolgozatát a Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetben írta. A diploma megszerzése után szülővárosában, Mindszenten kezdett dolgozni a Szent István Gyógyszertárban, ahol jelenleg is kamatoztatja az egyetemen megszerzett tudást.

CÉLKITŰZÉS

Jelen szakirodalmi összefoglalónak a célja áttekinteni az egyes hatóanyagcsoportok anyai és magzati szervezetre gyakorolt hatásait, valamint az esetleges gyógyszer indukálta fejlődési rendellenességek statisztikai esélyét.

MÓDSZERTAN

A munkához a PubMed szakirodalmi keresőjét alkalmaztuk. A keresést az ’antidepressant use during pregnancy’ keresőszóval kezdtük, majd bővítettük az egyes hatóanyagcsoportok várandósság alatti alkalmazására, amely során klinikai vizsgálatokat összefoglaló cikkeket igyekeztünk beválogatni.

EREDMÉNYEK

A depresszióban alkalmazható hatóanyag csoportok jellemzése a várandósság alatti alkalmazhatóságuk szempontjából

Visszavételgátlók

Triciklusos antidepresszánsok
(tricyclic antidepressant, TCA)

A legtöbb **TCA-ra** vonatkozó vizsgálat kimutatta, hogy a várandósság alatti alkalmazásuk az első trimeszterben nem jár a fejlődési rendellenességek megemelkedett rizikójával. Ugyanakkor a várandósság későbbi szakaszában történő használatuk során kimutatták a koraszülés, az alacsony születési súly, a magzati légzési distressz szindróma, hipoglikémia és görcsök fokozott kockázatát. A klomipramin alkalmazása kerülendő a szívfejlődési rendellenességek rizikója miatt, valamint az újszülöttben fellépő súlyos megvonási tünetek miatt. Az újszülötteknél jelentkező átmeneti toxicitásról is beszámoltak, beleértve a funkcionális bélelzáródást és vizeletretenciót, ami a TCA-k antikolinerg mellékhatásainak tulajdonítható. Ezen tárgyalt nemkívánatos hatások miatt alapvetően kerülni kell a várandósság alatt történő alkalmazásukat [7, 8]. A TCA-kat az FDA a „C" kategóriába sorolta. Az FDA terhességi kategóriák leírását az **I. táblázat** tartalmazza.

Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók
(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)

Az antidepresszánsok közül az **SSRI-k** várandósság alatt történő alkalmazásával kapcsolatban készült a legtöbb vizsgálat, ezért ezt a csoportot javasolják elsőként választandó szerként a várandósság alatt. A paroxetin kivételével az SSRI-k várandósság alatti alkalmazását az FDA a „C" biztonságossági kategóriába sorolta. A paroxetint az FDA „D" kategóriába sorolta, mivel egyes eredmények összefüggésbe hozták az első trimeszterben történő alkalmazását bizonyos szívfejlődési rendellenességekkel. Ezen a vonalon elvégzett további vizsgálatok azonban nem mutattak összefüggést a többi SSRI várandósság alatti alkalmazása és a szívfejlődési rendellenességek között. Elsővonalbeli szerként a szertralin, citalopram és eszcitalopram ajánlott [7].

Számos tanulmány vizsgálta a vetélés kockázatát is az SSRI-expozíció függvényében, azonban ellentmondásos eredmények születtek. Több vizsgálatban is kismértékben megnőtt a spontán abortuszok aránya, főként azoknál, akik a várandósság elején voltak kitéve az expozíciónak, azonban más vizsgálatokban, ahol a kismamák a várandósság előtt abbahagyták a gyógyszeres kezelést, lényegében ugyanakkora volt a kockázat, ami arra enged következtetni, hogy nincs ok-okozati összefüggés a gyógyszerhasználat időbelisége és a vetélés között [9]. A rossz újszülöttkori adaptációs szindrómát (PNAS) a várandósság harmadik trimeszterében expozíciónak kitett csecsemők 10–30%-ánál mutatták ki. Tekintettel az éretlen tüdő- és központi idegrendszerükre, a koraszülöttek hajlamosabbak ennek kifejlődésére. Leggyakrabban paroxetin, fluoxetin és venlafaxin alkalmazása mellett írták le előfordulását. Az FDA 2004-ben kiadott egy ajánlást, mely szerint érdemes lenne megfontolni az antidepresszánsok dózisának csökkentését a várandósság utolsó trimeszterében, azonban az erre irányuló vizsgálatok nem igazolták ennek hatékonyságát. További kutatások szükségesek ugyanis annak megállapítására, hogy a kezelés felfüggesztése a várandósság végén csökkenti-e a PNAS kockázatát anélkül, hogy növelné az anya depressziós tüneteinek a relapszusát [10].

A szerotonin fontos szerepet tölt be a neurogenezis folyamatában, ezáltal felvetették azt a tényt, hogy az SSRI-k prenatális expozíciója az agyban bekövetkező változásokhoz vezethet, amely gyermekkorban, serdülőkorban vagy akár felnőttkorban mentális vagy viselkedési zavarként nyilvánulhat meg. Számos ta-

I. táblázat FDA terhességi kategóriák

FDA terhességi kategória	Kategória leírása
FDA A kategória	a készítmény nem jelent kockázatot a magzat számára
FDA B kategória	állatkísérletek során nem jelentkezett magzati károsodás, de humán vizsgálatok nem támasztják alá vagy nem végeztek humán vizsgálatot
FDA C kategória	nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok sem humán, sem állatkísérletekből
FDA D kategória	előny és kockázat mérlegelése mellett alkalmazható az adott szer
FDA X kategória	a készítmény kontraindikált várandósság alatt

nulmány vizsgálta az SSRI-expozíció és az autizmus spektrumzavar (ASD) közötti összefüggést, ám a legtöbb vizsgálat során az az eredmény született, hogy az ASD kialakulásáért nem az SSRI-expozíció felelős, hanem magának az anyának a mentális betegsége. Az egyéb lehetséges zavaró tényezők, köztük a dohányzás, alkoholfogyasztás, családi kórelőzmény szintén befolyásolhatták az eredményeket, ezért a jövőbeni vizsgálatoknak arra kell irányulniuk, hogy ezen zavaró tényezőket visszaszorítsák [11].

A figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (ADHD) egy heterogén idegrendszeri fejlődési zavar, amelyre a figyelemzavar, hiperaktivitás és az impulzuskontroll hiánya jellemző. Számos tanulmány vizsgálta az összefüggést az SSRI-k várandósság alatt történő alkalmazása és az ADHD között, de az eredmények leginkább arra utalnak, hogy magának az anyának a betegsége is egy meghatározó tényező az ADHD kialakulásának kockázatában [12].

Szelektív szerotonin- és noradrenalinvisszavétel-gátlók (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)

Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az SNRI-szerek várandósság alatti alkalmazása nem vezet teratogén rendellenességekhez, az SSRI-khez hasonló kockázattal jár az alkalmazásuk. Néhány vizsgálat azonban összefüggést talált a venlafaxin-expozíció és a hipospadiasis, mint fejlődési rendellenesség között, de összességében a venlafaxin nem tekinthető veszélyesnek a fejlődési rendellenességek kialakulása tekintetében a korai terhességben való használata során. A duloxetin esetében a fejlődési rendellenességek aránya az általános populáció arányán belül volt [7, 13, 14]. A vizsgálatok során felmerült a spontán abortuszok és post partum vérzések fokozott kockázata, azonban ezt nem minden vizsgálat erősítette meg [14, 15].

Ocampo és munkatársai kutatásának az volt a célja, hogy megvizsgálják a terhességi magas vérnyomás kockázatát azokban a nőkben, akik abbahagyták, valamint akik folytatták az antidepresszáns kezelést. Arra a megállapításra jutottak, hogy az SNRI-k használatának folytatása növeli a terhességi magas vérnyomás kockázatát, azonban 21 nő közül csak 3-ban alakult ki a betegség, tehát a kis esetszám miatt ezt a megállapítást nem lehet általánosítani. Nem találtak azonban szignifikáns összefüggést a terápiát megszakítók között [16]. Ugyanakkor azt találták, hogy a harmadik trimeszter végén az SNRI-knek való kitettség elvonás jellegű tüneteteket okozhat az újszülötteknél, mint például légzési nehézség, remegés, ingerlékenység, hiperreflexia, állandó sírás [17].

Mindezek alapján a venlafaxin és a duloxetin nem ajánlott elsővonalbeli szerként várandósság alatt, azonban, ha a terhesség venlafaxinterápia alatt vált ismertté, és az klinikailag hatásos volt, akkor a kezelést folytatni kell. Duloxetin esetén ugyanebben a helyzetben a kezelést meg kell változtatni a biztonságosságára vonatkozó kevés rendelkezésre álló adat miatt, kivéve, ha az állapotos nő korábban más kezelésre nem reagált [7]. Az FDA ezeket a hatóanyagokat a „C" kategóriába sorolta.

Egyéb uptake-gátlók

A **noradrenalin- és dopamin- (DA) reuptake-gátló** bupropionnal kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre. A vizsgálatok során a szívfejlődési rendellenességek megnövekedett kockázatának mértéke kicsi volt, azonban megállapították, hogy a szer jelentősen növeli a vetélések kockázatát [18]. Ezek mellett egy 2010-ben publikált tanulmány jelentős összefüggést talált a bupropion várandósság alatt történő használata és a gyermekeknél a későbbi életkorban jelentkező ADHD között. Korábban kimutatták, hogy az ADHD kialakulása összefüggésben áll a dopaminerg rendszer rendellenességeivel, így mivel a bupropion DA reuptake-gátló hatással rendelkezik, a várandósság alatti expozíció megemelkedett kockázatot jelent az ADHD kialakulásában. A bupropion áthalad a placentán, és ezáltal gátolhatja a magzat agyában a DA újrafelvételét, amely a fejlődő dopaminerg rendszerben zavart okozva ADHD-ként manifesztálódhat. A vizsgálat során szignifikánsan emelkedett volt az ADHD kockázata azokban a gyermekekben, akiknek az édesanyja bupropionkezelésben részesült, különösen a 2. trimeszter alatt, míg abban az esetben, amikor az anyák a várandósság előtt vagy után alkalmaztak bupropiont, ott nem volt összefüggés az expozíció és az ADHD kockázata között [19].

A **szerotoninantagonisták és visszavétel-gátlók** csoportjába tartozó trazodon, nefazodon, vortioxetin és vilazodon várandósság alatti alkalmazásával kapcsolatban nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Bár ezek alapján elmondható, hogy nagy valószínűséggel nem okoznak fejlődési rendellenességet, várandósság alatti alkalmazásuk nem javasolt [20, 21].

A **szelektív noradrenalinvisszavétel-gátlók** csoportjába tartozó reboxetinről és atomoxetinről, mindössze néhány vizsgálat fellelhető, melyekben bár nem mutatták ki a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát, az eredmények megerősítéséhez további vizsgálatok szükségesek [21].

Az egyéb uptake-gátlók csoportjába tartozó szereket az FDA a „C" kategóriába sorolta.

Monoaminoxidáz-gátlók

Annak ellenére, hogy a reverzibilis MAO-gátló moklobemidet már régóta alkalmazzák a terápiában, kevés információ áll rendelkezésre a várandósság alatti alkalmazás tekintetében. Egy esetleírásban a várandósság alatti napi 300 mg moklobemid terápia nem okozott semmiféle magzati eltérést, illetve a 14 hónapos nyomonkövetés során sem tapasztaltak semmilyen fejlődésbeli elmaradást. A kevés rendelkezésre álló adat miatt azonban a moklobemid alkalmazása nem javasolt terhesség során. Nincs FDA-kategóriabesorolása, mivel az Egyesült Államokban nincs törzskönyvezve [22].

Preszinaptikus noradrenerg autoreceptor-antagonisták

Az ebbe a csoportba tartozó mirtazapin és mianszerin vizsgálata során nem mutatták ki a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát, azonban a koraszülés és a spontán abortuszok aránya magasabb volt [23].

A várandósság alatt jelentkező émelygés és hányás a terhes nők nagy részét érinti, jellemzően az első trimeszter során. A tünetek általában enyhék és a 7–12. gesztációs hétre korlátozódnak, azonban a nők 1%-ában vészes terhességi hányás alakul ki, ami súlyos lehet mind az anya, mind a magzat számára. A mirtazapin 5-HT3-receptor blokkolása révén antiemetikus hatással is rendelkezik, mellyel kapcsolatban a szakirodalomban 3 esetet írtak le, amelyben 3, vészes terhességi hányásban szenvedő nő terápiáját mutatják be, akik a hagyományos antiemetikus kezelésekre, például a metoklopramidra nem reagáltak. Mindhárman jól reagáltak azonban a mirtazapinkezelésre, és egészséges gyermeknek adtak életet. Habár további, részletes vizsgálatok szükségesek, azonban ezek a tanulmányok felvetik a vészes terhességi hányás kezelésének egy újabb lehetőségét [24].

Ezek a szereket az FDA a „C" kategóriába sorolta.

Egyéb vegyületek

A **tianeptin** hatásmechanizmusa még nem teljesen ismert. Terápiás hatását kezdetben a DA és szerotonin-reuptake-fokozó hatásának tulajdonították, míg más vizsgálatok úgy találták, hogy a glutamáterg rendszer modulációját indukálja. Újabb adatok pedig arra utalnak, hogy μ-opioid-receptor agonista tulajdonsággal is rendelkezik. Egy esettanulmányban egy tianeptin függőségben szenvedő nő várandósságáról számoltak be, aki végül egészséges gyermeknek adott életet, azonban 24 órával a szülés után a csecsemőnél újszülött absztinencia szindróma jelentkezett, melyet morfin sziruppal sikeresen kezeltek. Az ezt követő 2 évben fejlődési rendellenességről nem számoltak be nála [25]. Mivel az Egyesült Államokban még nem történt meg az engedélyeztetése, így a moklobemidhez hasonlóan FDA besorolással nem rendelkezik.

Az **agomelatin** a melatonin-1 és melatonin-2 receptoron agonistaként, míg az $5HT_{2C}$-receptoron antagonistaként viselkedik. Várandósság alatt történő alkalmazásával kapcsolatban kevés információval rendelkezünk, azonban előzetes preklinikai vizsgálatokban nem észlelték, hogy a magzati, illetve pre- és posztnatális fejlődésre befolyással lenne [4, 26]. Szintén nem elérhető az Egyesült Államokban.

Az **orbáncfű** a NA és az 5-HT reuptake gátlásával antidepresszáns hatással rendelkezik. Hatásosnak bizonyult enyhe depresszió kezelésében [5]. Egy 2009-es tanulmányban 54, orbáncfű-expozíciónak kitett várandósságot hasonlítottak össze 2 kontrollcsoporttal (egészséges, illetve más antidepresszánst alkalmazó kismamákkal). A három csoportban nem észleltek statisztikai különbséget a súlyos fejlődési rendellenességek és egyéb káros terhességi kimenetelek arányában. Mindössze 2, orbáncfűnek kitett csecsemőnél mutattak ki malformációt [27]. Egy 2015-ben publikált dán vizsgálatban 38 orbáncfűnek kitett várandósság kimenetelét hasonlították össze egy 90 128 nőből álló kontrollcsoporttal. A fejlődési rendellenességek előfordulási gyakorisága az orbáncfűnek kitett csoportban valamivel magasabb volt, mint a kontrollcsoportban, azonban ez is mindössze 3 eseten alapult [28].

Nem gyógyszeres terápiás lehetőségek

Az enyhe és a közepesen súlyos depresszió hatékony kezelési módja a ***pszichoterápia***. A kognitív viselke-

désterápia során a pácienseket megtanítják arra, hogy hogyan kezeljék a negatív gondolataikat, hogyan javítsák önértékelésüket, míg az interperszonális pszichoterápia inkább a kapcsolaton belüli nehézségekre, konfliktusokra összpontosít. Mindkét módszer hatásosnak bizonyult a depressziós terhes nőknél [29].

Az ***elektrokonvulzív terápia*** *(ECT)* hatékony módszer a súlyos depresszió kezelésében. Egy tanulmány során az ECT várandósság alatti biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálták. A vizsgálatba 33 beteget vontak be, melyből 19 súlyos depresszióban, 12 bipoláris rendellenességben, 2 pedig skizofréniában szenvedett. A depressziós betegek 84,21%-a teljesen, míg 15,78%-a részlegesen reagált a kezelésre. A szülést követően 27 csecsemőről állt rendelkezésre információ, akik közül 1 született halva, 2-nél mutattak ki valamilyen betegséget, 24-nél pedig semmilyen egészségügyi probléma sem jelentkezett. Koraszülés egy esetben sem lépett fel [30].

A ***fényterápia*** a téli depresszió kezelésében hatásos, azonban egyes vizsgálatok kimutatták hatásosságát a nem szezonális depresszió adjuváns kezelésében is. Egy vizsgálat során 16 súlyos depresszióban szenvedő terhes nőnél alkalmaztak reggeli fényterápiát. A 3 hetes kezelés a depressziós tünetek 49%-os csökkenéséhez vezetett, valamint annál a 7 betegnél, akinél további 2 hétig folytatták a terápiát, további javulást figyeltek meg. 2 páciensnél jelentkezett mellékhatásként hányinger, de egyéb jelentős hatás nem volt megfigyelhető. Az 5 hetes kezelést befejező 7 beteg közül 3-nál remisszió jelentkezett 3 hét után, míg 4 beteg az 5. hétre teljes remissziót ért el. A 16 betegből 14 küldött vissza nyomon követési kérdőívet, akik közül 4-nél a várandósság alatt tért vissza a depresszió, további 4 betegnél a szülést követő 3 hónapon belül, később pedig további 2 betegnél. A vizsgálat során nem igazoltak káros hatást a terhességre vonatkozóan [31].

A ***repetitív transzkraniális*** *mágneses stimuláció (rTMS)* hatékony kezelési mód azon édesanyák számára, akik nem szeretnék gyógyszeres expozíciónak kitenni a magzatot. Egy vizsgálat során 10 súlyos depresszióban szenvedő nő részesült napi 20 rTMS kezelésben a várandósság 2. vagy 3. trimeszterében. 10-ből 7-en válaszoltak pozitívan a kezelésre, míg 3-nál a 20. kezelést követően értek el remissziót. A kezelés nem befolyásolta negatívan a várandósságot, és a magzatnál sem mutattak ki semmilyen káros hatást. Az egyedüli mellékhatás enyhe fejfájás volt, de az is csak 10-ből 4 nőnél jelentkezett. Egy nagyobb vizsgálatba 30 terhes nőt vontak be, akik 3 héten keresztül heti 6 nap kaptak rTMS-kezelést, de végül 1 ember kiszállt a vizsgálatból, így csak 29 nőt követtek nyomon. A kezelés végén 29 betegből 12-nél figyeltek meg jelentős hangulatváltozást, 6 betegnél értek el teljes remissziót, 10 beteg részlegesen reagált a kezelésre, 1 betegnek pedig romlottak a Hamilton Depressziós Skála pontszámai. A betegek a kezelést jól tolerálták, valamint a magzatnál sem mutattak ki fejlődési rendellenességet [32].

Terápiás megfontolások

A várandósság során mind a depresszió, mind a gyógyszeres kezelés negatív hatással bírhat az anyára és a magzatra nézve egyaránt. Így minden esetben individuális mérlegelés szükséges, hogy melyik jár nagyobb kockázattal, az anya kezeletlen depressziója, vagy a gyógyszeres kezelés hatása a magzatra nézve. A kezeletlen depresszió vetéléshez, koraszüléshez, alacsonyabb születési súlyhoz, az anya megnövekedett alkoholfogyasztásához, dohányzásához és súlyos esetben akár öngyilkossághoz vezethet.

Ha a várandós nő enyhe vagy középsúlyos depresszióban szenved, akkor célszerű először pszichoterápiát alkalmazni nála, azonban, ha mindenképpen gyógyszeres terápiára van szükség, akkor fontos, hogy a legkisebb rizikóval rendelkező szer legkisebb, még hatékony dózisát alkalmazzuk. Törekedni kell a polifarmácia elkerülésére, valamint arra, hogy az első trimeszterben csak a legszükségesebb gyógyszereket alkalmazzuk.

Amennyiben gyógyszeres kezelésre kerül sor a tanácsadás során fontos, hogy a kismama részletes tájékoztatásban részesüljön az adott gyógyszer terhesség és szoptatás során történő alkalmazhatóságának biztonságosságáról, valamint az esetleges kockázatairól. Ugyanakkor azt is fontos kihangsúlyozni, hogy az általános populáción belül is előfordulhatnak fejlődési rendellenességek a gyógyszeres kezeléstől függetlenül.

Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy a kezelés elején átmeneti mellékhatások (fejfájás, hányinger, hasmenés) jelentkezhetnek, sőt a beteg szorongásának fokozódása is előfordulhat. Ha 2 hét után sem következik be változás a beteg állapotában, akkor célszerű az adott szer dózisát megemelni, majd, ha így sem járunk sikerrel, akkor másik gyógyszerre váltani.

Enyhe, közepesen súlyos esetek	
Pszichoterápia Kognitív viselkedésterápia Interperszonális pszichoterápia	Kifejezetten ajánlott Enyhe esetben magában is elegendő lehet Gyógyszeres kezelés mellett is hatékony [29]
Elektrokonvulzív terápia	Hatékony és biztonságos 19 súlyos depressziós 84%-a reagált jól a kezelésre [30]
Fényterápia	Elsősorban téli depressziós tünetek esetén ajánlott 16 depressziós beteg közül 3 hetes kezelés után 49%-a számolt be a tünetek csökkenéséről 4 betegnél még a terhesség alatt, 4 betegnél a szülés után, további 2 betegnél a szülés után 3 hónappal visszatért a betegség [31]
Repetitív transzkraniális *mágneses stimuláció*	Jól tolerálható 29 betegből 18 beteg állapota jelentősen, 10 beteg állapota pedig részlegesen javult [32]

Közepesen súlyos esetek, korábbi depressziós előzménnyel, súlyos esetek

Csoportok	FDA ajánlás	Klinikai vizsgálatok eredményei
TCA	C	Alkalmazásuk kerülendő Az első trimeszterben nem mutattak eltérést, később azonban koraszülés, születés utáni komplikációk előfordultak, antikolinerg hatások szintén fokozzák a magzati toxicitást [7, 8]
SSRI	C D	Elsőként választandók (legtöbb információ) Újonnan diagnosztizált esetek: szertralin [7] PNAS-kockázat [10] Paroxetinnél kimutattak szívfejlődési rendellenességet [7]
SNRI	C	Csak abban az esetben ajánlható, ha korábbi epizód során csak ezekre a szerekre reagált a beteg Néhány esetben hipospadiasis, vetélés, fokozott post partum vérzés [13–15] Újszülöttekben elvonási tünetek [17]
Egyéb uptake-inhibitorok	C	Az eddigi néhány retrospektív vizsgálatban nem találtak fejlődési rendellenességeket, azonban további vizsgálatok szükségesek [18–21] A bupropiont összefüggésbe hozták az újszülötteknél később jelentkező ADHD-val [19]
MAO-gátlók	n. a.	A kevés rendelkezésre álló adat miatt nem ajánlott [22]
Preszinaptikus noradrenerg autoreceptor antagonisták	C	Kevés rendelkezésre álló adat miatt nem ajánlott Fejlődési rendellenességet nem találtak, de növelte a spontán abortusz arányát [23] Mirtazapin: felmerült az alkalmazhatósága vészes terhességi hányásban [24]
Egyéb tianeptin agomelatin	n. a.	Kevés rendelkezésre álló adat miatt nem ajánlottak Fennáll az újszülött absztinencia szindróma kockázata [25] Nem találtak rendellenességet [26]

1. ábra A várandósság alatti depresszió kezelési lehetőségeinek összefoglalója

A kezelés első 8–10 hete tekinthető akut fázisnak. 2–4 hét után a tünetek jelentősen csökkennek, de a teljes tünetmentességet követően legalább 6–9 hónapig folytatni kell a kezelést. Mivel a betegek nagy részénél az első depresszív epizódot követően megnő az újabb epizódok megjelenésének kockázata, ezért a későbbiekben akár az élethosszig tartó profilaktikus terápia lehetősége sem kizárható. Abban az esetben, ha a kismamának várandóssága előtt csak egy depressziós epizódja volt és hosszabb ideje már tünetmentes, javasolható a gyógyszer dózisának fokozatos csökkentése, vagy akár elhagyása. Ellenben, ha már több depressziós epizódja volt, akkor a gyógyszeres terápiát folytatni kell, hiszen annak abbahagyása nagy relapszusveszéllyel társul. Ha ebben az esetben a terhes nő mégis abba szeretné hagyni a terápiát, akkor az előnyök és kockázatok alapos mérlegelése után és szoros orvosi kontroll mellett át lehet

váltani magas intenzitással végzett pszichoterápiára vagy olyan szerre, ami korábban hatékonynak bizonyult és kisebb rizikóval jár a használata.

Amennyiben a kismama a várandósság alatt kezdi el a gyógyszeres terápiát, abban az esetben a legtöbb irányelv a szertralint javasolja elsőként választandó szernek, hiszen az SSRI-k várandósság alatt történő alkalmazásával kapcsolatban készült a legtöbb vizsgálat [7, 13, 26].

Diszkusszió

A depresszió kezelése elengedhetetlen a várandósság alatt, hiszen kezeletlen esetben káros következményekkel jár mind az anyára, mind a magzatra nézve.

Míg az enyhe depresszió kezeléséhez elegendő lehet az alternatív, nem gyógyszeres terápia és nincs szükség gyógyszeres kezelésre, addig a közepesen súlyos vagy súlyos depresszió kezeléséhez elengedhetetlen a farmakoterápia, amelyet pszichoterápiával kombinálnak. Csak így van lehetőség a teljes remisszió elérésére, amelyhez sokszor élethosszig tartó terápia szükséges a visszaesés elkerülése érdekében. Fontos, hogy a korábban depresszióval kezelt kismama a várandósság alatt se hagyja abba a gyógyszeres terápiát, mert azzal megnő a visszaesés, valamint a szülés utáni depresszió kialakulásának esélye, mely a csecsemőre nézve is veszélyeztető körülmény, hiszen az anya nem képes megfelelően gondozni újszülöttjét.

Az SSRI-k várandósság alatt történő alkalmazásával kapcsolatban készült a legtöbb vizsgálat, ezáltal ezt a csoportot ajánlják elsővonalbeli terápiának, közülük is elsősorban a szertralint.

A többi hatóanyag tekintetében a TCA-k alkalmazása kontraindikált a magas koraszülési rizikó, az újszülötteknél fellépő adaptációs nehézségek és elvonási tünetek, valamint az antikolinerg mellékhatások okozta következmények miatt. Az SNRI-k alkalmazása a terhességi hipertónia növekedett kockázata és az újszülött elvonási szindrómája miatt szintén nem ajánlott. A bupropiont, a dopamin rendszerre kifejtett hatása miatt összefüggésbe hozták a későbbi ADHD kialakulásával, így alkalmazása ugyancsak kerülendő. Az egyéb uptake-gátló (trazodon, nefazodon, vortioxetin és vilazodon, atomoxetin, reboxetin) hatóanyagokról, egyéb szerekről (tianeptin, agomelatin, orbáncfű) és a MAO-gátló moklobemidről csak igen kevés vizsgálat áll rendelkezésre, azok azonban biztatóak; alkalmazásuk ajánlása előtt azonban mindenképp szélesebb körű tanulmányozásukra van szükség. A preszinaptikus noradrenerg autoreceptor-antagonista mianszerin és mirtazapin esetében szintén a kevés adat miatt nem tudunk releváns következtetést levonni, azonban újabb tanulmányok nyomán a mirtazapinkezelés ígéretes, új lehetőség a vészes terhességi hányás kezelésében. Legfontosabb megállapításainkat az **1. ábrán** foglaltuk össze.

KONKLÚZIÓ

A terhességi depresszió kezelése több szakág szoros együttműködését igényli és minden alkalommal személyre szabott elbírálás és terápia szükséges. Amennyiben szükséges az antidepresszáns gyógyszerek alkalmazása, azt a várandósság alatt is folytatni kell az előnyök és kockázatok egyedi mérlegelése, szoros orvosi kontroll és a nem gyógyszeres terápiás lehetőségek alkalmazása mellett. Súlyos és visszatérő depresszió esetén elengedhetetlen a gyógyszerek alkalmazása. Azonban, ha lehetőség van rá, akkor a terápia során legjobb választás a gyógyszeres és a pszichoterápia kombinációja. Enyhe depresszió esetén, valamint amennyiben ismert a kiváltó ok a depresszió hátterében, a pszichoterápia egyedüli alkalmazásával is megfelelő eredményeket érhetünk el gyógyszerek használata nélkül.

Irodalom

1. Bałkowiec-Iskra E., Mirowska-Guzel D. M., Wielgoś M., Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns, Ginekol Pol, 2017, 88:36-42. https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0007 – **2.** Kieviet N., de Jong F. et al., Use of antidepressants during pregnancy in the Netherlands: observational study into postpartum interventions, BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17:23. https://doi.org/10.1186/s12884-016-1184-5 – **3.** Malhi G. S., Mann J. J., Depression, Lancet, 2018, 392:2299-2312. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2 – **4.** Gyires K., Fürst Zs., Ferdinandy P., Farmakológia és Klinikai Farmakológia, Egyetemi tankönyv, Medicina Könyvkiadó Zrt., 2017 – **5.** Menus Á., A depresszió kezelése, Gyógyszerész Továbbképzés, 2018, 12:66-69 – **6.** Dr. Halmos G., Fejezetek a modern biofarmáciából, Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Gyógyszerésztudományi Kar Biofarmácia Tanszék Egyetemi jegyzet, 2011 – **7.** Döme P., Faludi G., Az antidepresszívumhasználat gyakorlati szempontjai a várandósság és az anyatejes táplálás időszakában, Neuropsychopharmacol Hung, 2018, 20:26-34 – **8.** Ram D., Gandotra S., Antidepressants, anxiolytics, and hypnotics in pregnancy and lactation, Indian J Psychiatry, 2015, 57:S354-371. https://doi.org/10.4103/0019-5545.161504 – **9.** Andersen J. T., Andersen N. L., et al., Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage, Obstet Gynecol, 2014, 124:655-661. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000447 – **10.** Byatt N., Deligiannidis K. M., Freeman M. P., Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies, Acta Psychiatr Scand, 2013, 127:94-114. https://doi.org/10.1111/acps.12042 – **11.** Halvorsen A., Hesel B., et al., In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and development of mental disorders: a systematic review and meta-analysis, Acta Psychiatr Scand, 2019, 139:493-507. https://doi.org/10.1111/acps.13030 – **12.** Jiang HY., Peng

CT., et al., Antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the children: a meta-analysis of cohort studies, BJOG, 2018, 125:1077-1084. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15059 – **13.** Valasinyovszki Zs., Kancsev A., Pszichotrop gyógyszerek terhességben, Psychiatr Hung, 2018, 33:14-24 – **14.** Bellantuono C., Vargas M., et al., The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review, Hum Psychopharmacol, 2015, 30:143-151. https://doi.org/10.1002/hup.2473 – **15.** Hanley G. E., Smolina K., et al., Postpartum Hemorrhage and Use of Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants in Pregnancy, Obstet Gynecol, 2016, 127:553-561. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001200 – **16.** De Ocampo M. P. G., Araneta M. R. G., et al., Risk of gestational hypertension and preeclampsia in women who discontinued or continued antidepressant medication use during pregnancy, Arch Womens Ment Health, 2016, 19:1051-1061. https://doi.org/10.1007/s00737-016-0655-z – **17.** Patil A. S., Kuller J. A., Rhee E. H. J., Antidepressants in Pregnancy: A Review of Commonly Prescribed Medications, Obstet Gynecol Surv, 2011, 66:777-787. https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31823e0cbf – **18.** Broy P., Bérard A., Gestational exposure to antidepressants and the risk of spontaneous abortion: a review, Curr Drug Deliv, 2010, 7:76-92. https://doi.org/10.2174/156720110790396508 – **19.** Figueroa R., Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring, J Dev Behav Pediatr, 2010, 31:641-648. https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181e5ac93 – **20.** Becker M., Weinberger T., et al., Depression During Pregnancy and Postpartum, Curr Psychiatry Rep., 2016 Mar;18:32.. https://doi.org/10.1007/s11920-016-0664-7 – **21.** Larsen E. R., Damkier P., et al., Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding, Acta Psychiatr Scand Suppl., 2015;(445):1-28.. https://doi.org/10.1111/acps.12479 – **22.** Rybakowski J. K., Moclobemide in pregnancy, Pharmacopsychiatry, 2001, 34:82-83. https://doi.org/10.1055/s-2001-15185 – **23.** Djulus J., Koren G., et al., Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birthoutcomes, J Clin Psychiatry, 2006, 67:1280-1284. https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0817 – **24.** Guclu S., Gol M., et al., Mirtazapine use in resistant hyperemesis gravidarum: report of three cases and review of the literature, Arch Gynecol Obstet, 2005, 272:298-300. https://doi.org/10.1007/s00404-005-0007-0 – **25.** Bence C., Bonord A., et al., Neonatal Abstinence Syndrome Following Tianeptine Dependence During Pregnancy, Pediatrics, 2016,137: e20151414. https://doi.org/10.1542/peds.2015-1414 – **26.** Félegyházy Zs., Mats A., Hangulati betegségek és azok kezelése a terhesség alatt és a szülés után - áttekintés, Neuropsychopharmacol Hung, 2013, 15:40-48 – **27.** Moretti M. E., Maxson A., et al., Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy, Reprod Toxicol, 2009, 28:96-99. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.003 – **28.** Kolding L., Pedersen L. H., et al., Hypericum perforatum use during pregnancy and pregnancy outcome, Reprod Toxicol, 2015, 58:234-237. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.10.003 – **29.** Yonkers K. A., Wisner K. L., et al., The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists, Obstet Gynecol, 2009, 114:703-713. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181ba0632 – **30.** Bulbul F., Copoglu U. S., et al., Electroconvulsive therapy in pregnant patients, Gen Hosp Psychiatry, 2013, 35:636-639. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.06.008 – **31.** Oren D. A., Wisner K. L., et al., An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression, Am J Psychiatry, 2002, 159:666-669. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.666 – **32.** Kim D. R., Epperson N., et al., An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder, J Womens Health, 2011, 20:255-261. https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2353

[1]Katona Patika Bt. Szent István Gyógyszertár, Mindszent
[2]SZTE GYTK, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet
*levelező szerző: okrosbetti@gmail.com

E-learning – 2022.

Honlapunkon elérhető a 2022. évi e-learning tananyag regisztrált felhasználóink számára

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság — Magyar Gyógyszerésztudományért Alapítvány

Szabadon választható továbbképzés gyógyszerészek számára

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Budapest, Alapítva: 1924

e-learning - 2022

A 2022-es e-learning tananyag a GYOFTEX-en regisztrált, akkreditált távoktatás, mely 2022. augusztus 31-ig végezhető el. A továbbképzés sikeres elvégzése esetén 10 kreditpont szerezhető.

Az e-learning MGYT-tagok részére ingyenes, nem MGYT-tagok számára 10 000 Ft megfizetését követően kerül a kreditpont jóváírásra. Az ellenőrző tesztkérdések kitöltése után lesz lehetősége nyilatkozni a tagságáról, vagy megadni a számlázási címet, és csak a számla megérkezését (e-mailben) követően, annak számára hivatkozva fizesse meg a továbbképzés díját.

A tananyagok a honlapon regisztrált felhasználók számára érhetők el. Kérjük, jelentkezzen be! Ha még nem regisztrált felhasználónk, a honlapon a „Regisztráció" linkre kattintva, ingyenesen megteheti. A honlapon történő regisztráció a honlap használatának a feltétele, önmagában sem tagságot, sem egyéb kötelezettséget nem jelent, de a regisztrációval elfogadja az adatkezelési szabályzatban foglaltakat.

Halmy Klára

A jelenkor dermatomikológiája

A körömgombásodás előretörése és differenciálása

A közlemény rövid áttekintést ad az onychomycosis előfordulási gyakoriságáról, differenciáldiagnózisáról és a kezelési lehetőségekről.

Kulcsszavak: onychomycosis, kezelési lehetőségek

Dermato-mycology of present times

Current onychomycosis and differentiation

Short publication of onychomycosis frequency, differential diagnosis and current treatment trends.

Keywords: onychomycosis, current treatment

EPIDEMIOLÓGIA

A mikológiai kórképek közül az onychomycosis előretörése világszerte növekszik [1–5]. A kórképek előfordulásának statisztikai adatai erre a megállapításra utalnak. Németországból, Jénából származó 2007–2013 közötti közlemény szerint a felszínes mikológiai kórképeken belül az onychomycosis 33,16%-ban fordult elő [5]. Debrecenben a Bőrgondozóban 2000–2015-ig összegyűjtött mikológiai vizsgálati anyagban az onychomycosis 26,5%-ról 52%-ra növekedett. Ezt követően 2015–2019 között a növekedés tovább emelkedett 72%-ra.

A lábkörmök onychomycosisa 2-3× gyakoribb, mint a kézkörmöké. A nemek szerinti megoszlást figyelembe véve a férfiaknál a láb, a nőknél a kézköröm gombás fertőzése gyakoribb [6–8]. A kórképet befolyásoló tényezők közül az átlagos életkor növekedése, a kórképek közül a diabetes, az immunrendszer gyengítésével járó betegségek, az artériás és vénás keringési zavarok említendők. Az onychomycosis leggyakoribb formája 50-60%-ban a distolateralis, sárgásan elszínezett, ékalakú megjelenés. Emellett a proximális superficialis, fehér superficialis és total dystrophiás formák is előfordulnak. A kórkép mikológiai szövődményei: a tenyéri-talpi mycosis, valamint a lábszárakon, ritkábban a test többi részeire kiterjedő mycosis superficialisok. A leggyakoribb bakteriális szövődmény az erysipelas [9].

Az onychomycosis gyakori előfordulásának ismeretében a gyógyszeripar számos körömgombásodásra alkalmazható lokális készítmény kifejlesztéséről és bevezetéséről gondoskodott. Ezek a készítmények: körömlakkok, oldatok, spray-k, hintőporok, krémek, kenőcsök effektíven hatnak. A lokális készítmények jellemzően OTC forgalomban vannak, tehát orvosi recept nélkül is beszerezhetőek. Ennek nagyszerű oldala mellett viszont a kórkép diagnosztikai pontosságának figyelembevétele elengedhetetlen. Többször megtapasztalhattuk, hogy a betegek nincsenek megelégedve a készítményekkel. A körömproblémájuk továbbra is fennáll, sőt rosszabbodik. Ennek oka többrétű: vagy nem körömgombásodás áll fenn, vagy nem elegendő a lokális kezelés. Ezen tényezők csak a megfelelő diagnózis felállításával mikroszkópos vizsgálattal, gombatenyésztéssel, genetikai vizsgálattal [PCR] erősíthetők meg. A körmök betegségei ugyanis sokrétűek. Az életkor előrehaladásával gyakori a körömdystrophia, sportolás, sérülés alkalmával deformációk jönnek létre. Több bőrbetegség így: psoriasis, lichen ruber planus, krónikus ekcéma okozhat a körmökön onychomycosishoz hasonló tüneteket. Az artériás és vénás keringési rendellenességek következtében kialakuló körömelváltozások is a gombásodáshoz hasonlóak lehetnek. Ezen felsorolt tényezők miatt is szükséges az előzőekben megemlített részletes kivizsgálás.

AZ ONYCHOMYCOSIS JELENLEGI KEZELÉSI FORMÁI

Belsőleges kezelés

A körmök felszínének több mint 50%-os érintettségénél, valamint több körömre lokalizált esetekben választandó kezelési mód. Az orális kezelések a betegek részletes anamnézisének, belgyógyászati betegségekre vonatkozó adatainak felmérése, valamint kötelező laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, májfunkciós teszt) eredményének ismeretében indíthatók. A folyamatos belsőleges kezelésre alkalmazott gyógyszerek közül a terbinafin és a fluconazol alkalmazhatók. Az itraconazol pulzusterápia (1 heti szedés 3 hét szünettel, ösz-

szesen 3 alkalommal) effektívebb, mint a folyamatos módszer [10, 11]. Újabb vizsgálatok a terbinafin pulzusterápiáját azonos értékűnek találták a folyamatos szedéssel [12]. A hatásfok növekedése szempontjából a kombinált kezelési módszert (orális + lokális) tartják a legeffektívebbnek [13–16].

A belsőleges kezelések mellékhatásai

A fluconazol a terápiás koncentrációtól függően ritka esetekben hepatikus vagy vesekárosodást okozhat. Enyhe mellékhatásként fejfájás, hasi fájdalom, bőrexanthema, diarrhoea léphet fel [17, 18]. Interakciók antacidokkal, antikoagulánsokkal, antimycobacterialis szerekkel, takrolimusszal együttes alkalmazáskor jelentkezhetnek [18]. Terbinafinnal kezelt betegeknél gastrointestinalis panaszok, ízérzés zavar, urticaria, nagyon ritkán Lyell-szindróma, Stevens–Johnson-szindróma alakulhat ki [19, 20]. Májenzimemelkedés ritkán fordul elő [21]. Kevés a gyógyszerinterakció, együttadás kerülendő terfenadinnal, koffeinnel, ciclosporinnal [22]. Az itraconazolterápia mellett fokozottabban kell figyelni a mellékhatásokra. Elsősorban gastrointestinalis zavarok és bőrkiütések jelentkezhetnek. A májenzimek szintje emelkedhet [23, 24]. Gyógyszer-interakciók: antipirin-, ösztrogén-, progeszteron-, szteroid-, rifampicin-, kumarin-, terfenadin-, astemisol-, ciclosporinszármazékokkal léphetnek fel [25–27].

Külsőleges kezelés

A lokális szerek közül kiemelendő az 5%-os amorolfin körömlakk, melynek hetente egyszeri, vagy kétszeri alkalmazása az 50%-nál kisebb kiterjedésű, csak néhány körmöt érintő onychomycosisok kezelésére jó hatású. A szer kombinált kezelésben is jól alkalmazható [13–16]. A dermatophytonok okozta onychomycosisokban az 1%-os terbinafinkrém is alkalmazható jódtartalmú ecsetelővel kombináltan. Ez a kezelés az erosio interdigitalisban és a felszínes mycosisokban is kedvező hatású. Jódérzékenység esetén a Chinofungin (tolnaftát) külsőleges oldatos spray is megfelelő a terbinafinkrémmel való kombinációban. Sarjadzó gombák által okozott onychomycosisban kedvező a Canesten (klotrimazol) oldat, Canesten Plus (bifonazol) krém, valamint az Exoderil (naftifin) ecsetelő és krém [28]. Újabb lokális kezelési lehetőség triazol származékkal az eficonazol 10%-os oldatával dystolateralis onychomycosisban 20–50%-os körömelváltozás mellett [29]. Az oldatot hetente egyszer 48 hétig kell alkalmazni. Komplett (mikológiai + klinikai) gyógyulás 45-48%-os volt. A lakosság körében igen elterjedt a Kitonail (ciclopirox + hydroxipropil kitozan) körömlakk [30]. Ezzel a készítménnyel tudományosan kevés tapasztalattal rendelkezünk. Olyan onychomycosisokban, ahol belső kezelés is szükséges, önmagában nem alkalmazható. Amennyiben a mikológiai vizsgálatokkal a körömelváltozásból gombásodás nem mutatható ki, a vizsgálat megismétlésére is sor kerülhet. Körömsérülés, dystrophiás, onycholyticus tünetek fennállása esetén a Naloc oldat (propylenglycol, karbamid, tejsav, Na-hidroxid-tartalmú) 2-3 hónapig napi egyszeri alkalmazással kedvező hatású lehet. A köröm hidratáltsága fokozódik, és 8 hét alatt egészséges körömállományt hoz létre. Ha mérsékelt onychomycosisra jellemző tünetek vannak, a szer alkalmazása erre is megfelelő [31]. Az utóbbi években felmerült mikológiai problémák megoldására intenzívebben foglalkoztak a növények oldatainak, olajainak antimycoticus hatásaival. A növényekből származó anyagok: kumarin, chalon, cinnamon, levendula, thymus, menta, geranium, tannin, stilben, flavonid, terpén antivirális, antibakteriális, antiparazita hatásuk mellett antimycoticusak is [32]. Mivel ezek az OTC termékek nem olyan effektívek, mint a szisztémás kezelések [33], csak felszínes és nem kiterjedt mikológiai kórképekben jöhetnek szóba. Olyan esetekben, ahol a belsőleges kezelés nem alkalmazható, az életkor, máj-, vesekárosodás miatt, valamint a lokális terápia nem elegendő, a fotodinámiás kezelés választható. A körömlemez 20-30%-os karbamidkrémmel való leoldása után a fotoszenzitív 5-amino-levulinsavval való bekenés és okkluzív lekötés történik. Ezt követi a pulzált lézerrel való besugárzás [34, 35]. A kezelést kéthetente, összesen 3 alkalommal végzik, 1 év múlva a hatásosság 36–43%-os [34].

ÖSSZEGZÉS

Az utóbbi években a mikológiai kórképek közül az onychomycosis további növekedésének lehetünk tanúi. A terápia szempontjából a kórkép differenciáldiagnózisa a körmöket érintő egyéb megbetegedésektől mindenképpen indokolt. A megfelelő gyógyszeres terápia vagy kezelési eljárás ugyanis csak a pontos diagnózis alapján indítható el. A kezelési formák köre kiszélesedett, ennek bővítése a jövőben is további fejlesztést igényel.

Irodalom

1. del Palacio, A.M., Cuétara, M.S., Garan, M, et al.: Onychomycosis: a prospective survey of prevalence and etiology in Madrid. Int. J. Dermatol [2006] 45, 874-876. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.01397.x – **2.** Sarma, S., Capoor, M.R., Deb. M, et al.: Epidemiology and clinicomycologic profile of onychomycosis from north India. Int. J. Dermatol. [2008] 47, 584-587. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03674.x – **3.** Gabussi, D., Chebli, J.M., Zanine, A, et al.: Onychomycosis in inflammatory bowel diseases. JEADV [2008] 22, 807-812. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02588.x – **4.** Szepietowski, J.C. and Salomon, J.: Do fungi play a role in psoriatic nails? Mycoses [2007] 50, 437-442. https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01405.x – **5.** Gamage, H., Bivanesan, P, Hipler, U.C, et al.: Superficial fungal infection in the department of dermatology. University Hospital Jena: A 7-year retrospective study on 4556 samples from 2007 to 2013. Mycoses [2020] 63: 6, 558-565. https://doi.org/10.1111/myc.13077 – **6.** El Sayed, F., Ammoury, A., Feghaly, R, et al.: Onychomycosis in Lebanon: a mycological survey of 772 patients. Mycoses [2006] 49, 216-219. https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01224.x – **7.** Sonza, L.K.H., Fernandes, O.F.L., Passos, X.S, et al.: Epidemiological and mycological data of onychomycosis in Goionia Brazil. Mycoses [2010] 53, 68-71. https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01663.x – **8.** Jankowska Konsur, A., Dylag, M., Hryncewicz G, et al.: A 5-Year survey of dermatomycoses in southwest Poland years 2003-2007. Mycoses [2011] 54, 162-167. https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01774.x – **9.** Szepietowski, J.C. and Reich, A.: For the national quality of life in dermatology group. Stigmatisation in onychomycosis patients: a population-based study. Mycoses [2009] 52, 343-349. https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01618.x – **10.** De Doncker,P:. Antifungal pulse therapy for onychomycosis. Arch. Dermatol. [1996] 132, 34-41. https://doi.org/10.1001/archderm.132.1.34 – **11.** Havu, V., Brandt, H., Heikila, H., Hollmen, A.: A double-blind randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for treatment of toenail onychomycosis. Brit. J. Dermat. [l997] 136, 230-234. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.d01-1175.x – **12.** Takahata, Y., Hiruma, M., Shiraki, Y, et al.: Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafine [500 mg day-1 for a week[. Mycoses [2009] 52, 72-76. https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01531.x – **13.** Baran R.: Topical amorolfine for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafine a cost-effektive treatment for onychomycosis. Br. J. Dermat. [2001] 145, Suppl. 60, 15-19. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.00045.x – **14.** Ewans, E.G.V.: The rationale for combination therapy. Br. J. Dermat. [2001] [145] Suppl.60, 9-13. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.145s60009.x – **15.** Hay, R.J.: The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. Br. J. Dermat. [2001] [145] Suppl.60, 3-8. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.145s60003.x – **16.** Lecha M.: Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis, results of an open randomized trial in Spain. Br. J. Dermat. [2001] 145, Suppl.60,21-26. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.145s60021.x – **17.** Amichai, B. and Grunwald, M. H.: Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents-terbinafine, fluconazole and itraconazole. Int. J. Dermat. [1998] 37, 410-415. https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00496.x – **18.** Elewski, B.E.: Once-weekly fluconazole in the treatment of onychomycosis. J. Amer. Acad. Dermatol. [1998] 38, Suppl. 2,73-76. https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70489-X – **19.** Castens, J.: Toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme following therapy with terbinafine. Acta Derm. Vener. [1994] 74, 191-192. – **20.** Svejgaard, E., L.: Oral terbinafine in toenail dermatophytosis. Acta Derm. Vener. Stockholm 1997 [77] 66-69. – **21.** Lowe, G., Green, O., Jenning, P.: Hepatitis associated with terbinafine treatment [letter[. Brit.Med.J. [1993] 306, 248. https://doi.org/10.1136/bmj.306.6872.248-a – **22.** Back, D., J., Tjia, J.,F., Abel, S.M.: Azoles, allylamines and drug metabolism. Brit. J. Dermatol. [1992] 126, 14-18. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00003.x – **23.** Scher, R., K.: Onychomycosis: therapeutic update. Amer.Acad.Dermat. [1999] 40 Suppl.2 21-26. https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70397-X – **24.** Tucker, R., M.: Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. J. Antimicrob. Chemother [1990] 26, 561-566. https://doi.org/10.1093/jac/26.4.561 – **25.** De Beule, K., Lubin, G., Cauwenbergh,G.: Safety aspects of itraconazole treatment in vaginal candidosis, dermatomycosis and onychomycosis: a review. Curr. Ther. Res. [1991] 49, 814-822, – **26.** Hay, R., J.: Risk,benefit of antifungal therapy. Clin. Courier. [1993] 11, 5-8. – **27.** Meinhof, W.: Pharmacokinetics and spectrum of activity of oral antifungals: the therapeutic implication. Clin. Courier [1993] 10, 3-8. – **28.** Halmy, K.: Kombinált kezelés onychomycosis pedisben. Bőrgyógyászat Vener SZemle [2005] 81, 106-110. – **29.** Elewski, B., E., Prich, P., Pollak, R, et al.: Eficonazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. J. Amer. Acad. Dermatol. [2013] 68, 600-608. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.013 – **30.** Hanel, H.: Comparison of bifonazole and ciclopiroxolamine in vitro animal and clinical studies. Mycoses [1988] 31, [12],632-640. https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1988.tb04418.x – **31.** Faergemann, J.: Early and visible improvements after application of K101 in the appearance of nails discoloured and deformed by onychomycosis. J. of Cosm. Dermatological and Applications. [2011 [01 [03] 59-63. https://doi.org/10.4236/jcdsa.2011.13010 – **32.** Ficker, C., E., Arnason, J.,T., Vindas, P,S., et al.: Inhibition of human pathogenic fungi by ethobotanically selected plant extracts. Mycoses [2003] 46, 29-37. https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2003.00838.x – **33.** Almeida, M., T., G., Toledo, L.G., Silva, G.,C.,D, et al.: Herb-derived natural products:a therapeutic alternative against candidiasis? Mycoses [2011] 54, Suppl.2 61-181. – **34.** Watanabe, D., Kawamura, C., Masuda, Y, et al.: Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. Arch. Dermat. [2008] 144, No1 19-21. https://doi.org/10.1001/archdermatol. 2007.17 – **35.** Sotirou, E., Koussidou-Ermonti, T., Chaidemenos, G, et al.: Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by Trichophyton rubrum: preliminary results of a single-centre open trial. Acta Derm. Vener. [2010] 90, 216-217. https://doi.org/10.2340/00015555-0811

Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Kórház Bőr- és Nemibeteg Gondozó, Debrecen
halmyk@freemail.hu

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA!

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

www.mgyt.hu

Budai Mariann

Fokozott gyomorsavtermeléssel összefüggő panaszok kezelése

A gyomorégés gyakran jelentkezik étkezés után vagy lefekvést követően. A savszekréció mértékétől és a panaszok jellegétől függően más-más hatásmechanizmusú gyógyszerre lehet szükség. Lehetséges, hogy a korábbi gyógyszerelést átalakítva/kiegészítve található meg az optimális megoldás.

Kulcsszavak: H2-antagonista, protonpumpa-inhibitor

Increased acid secretion symptom control
Heartburn symptoms usually starts postprandial or at bedtime. The choice between different mechanism of actions depends on acid secretion's extent and symptom characteristics. Optimal solution might be an add on therapy or new mode of action drug class.

Keywords: H2 antagonists, proton pump inhibitors

ANTACIDOK, H2-ANTAGONISTÁK, PPI-K

A hiperaciditással és a következményes gyomorégéssel, gyomortáji fájdalommal járó panaszok kezelésében régóta alkalmazottak a „savkötők". A magnézium-, az alumínium- vagy a kalciumsó alapú antacidok sav-bázis reakció révén fejtik ki a hatásukat, és a gyomorsavval reagálva szén-dioxid, víz és különböző sók képződéséhez vezetnek. Hangsúlyozandó, hogy az antacidok csak a már jelen lévő gyomorsavval lépnek közömbösítési reakcióba, és nem képesek a gyomor savtermelésének a mérséklésére [1, 2].

Oki kezelésre, a gyomorsavtermelés gátlására a hisztamin-2-receptor-antagonisták (H2-antagonisták), illetve a protonpumpagátlók (PPI) képesek. A H2-antagonisták hazai képviselői a famotidin, és a ranitidin, és a PPI-ket is több hatóanyag (lanzoprazol, ezomeprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) képviseli [1–3].

ALKALMANKÉNT JELENTKEZŐ GYOMORÉGÉS – SZÜKSÉG ESETÉN SZEDETT GYÓGYSZER

A gyomorégés nagyon gyakran étkezést követően vagy lefekvés után körülbelül egy órával lép fel. Amennyiben alkalmilag, azaz egy-egy étkezés/alkoholfogyasztás után vagy lefekvést követően jelentkező savtúltengés kezelése a cél, az antacidok és a H2-antagonista famotidin alkalmazása jön szóba. A PPI-k ez esetben nem célravezetőek, hiszen azok hatása nem azonnali, az csak 3–5 nap szedést követően épül ki [3].

Az antacidok és a famotidin jellemzőit összehasonlítva: az antacidoknál akár már néhány percen belül fellép a hatás, a famotidinnél 1–3 órán belül alakul ki a plazmában a csúcskoncentráció [1, 2]. Lényegi különbség van a hatástartamban: míg az antacidok hatása 2-3 óra alatt lecseng, így akár napi 4 alkalommal való bevételükre is szükség lehet, addig a famotidin hatása 9 órán át fennáll [1]. Ez utóbbi, vagyis a famotidin 9 órás hatástartama, este/éjszaka jelentkező gyomorsavas panaszoknál és esti gyógyszerbevételnél egész éjszakán átnyúló megoldást kínál, szemben az antacidokkal, amik csak pár órán keresztül képesek a panaszok enyhítésére.

SAVTÚLTENGÉS MEGELŐZÉSE H2-ANTAGONISTÁVAL

Amennyiben az étkezés vagy lefekvés után jelentkező savtúltengés kivédése a cél, étkezés vagy lefekvés előtt 1 órával bevett famotidin javasolható. Kezdő dózisként a 10 mg famotidint tartalmazó készítmény ajánlható, és szükség esetén, orvoshoz irányítást követően, a kezelőorvos emelheti a dózist (20 mg, 40 mg egyszeri dózisok – ezek vénykötelesek).

Hangsúlyozandó, hogy a famotidin szükség esetén az antacid készítmény mellett (pl. nappal antacid, este famotidin) is alkalmazható, lehetőséget kínálva az éjszakai „saváttörés" kivédésére. Azonban az antacid és a famotidin bevétele között legalább 2 órának el kell telni, tekintettel az antacidok ismert, adszorpcióra visszavezethető gyógyszer-interakciójára [1].

SÚLYOSABB, TARTÓSAN FENNÁLLÓ, SAVSZEKRÉCIÓVAL ÖSSZEFÜGGŐ PANASZOK

Gyomor- és nyombélfekély, gastrooesophagealis reflux betegség (GERD), gyomor-bél rendszeri fekély recidíva profilaxisa esetén H2-antagonista-kezelés alkalmazható – ez esetben jellemzően hosszú távú szedésről, magasabb dózisok alkalmazásáról és vényköteles famotidines szerekről van szó [1].

A savtermelés jellemzően súlyosabb zavaraival járó kórképeknél általában PPI-ket alkalmaznak. Az alkalmazási előírásokból is kiderül, hogy a PPI-k gyomor- és nyombélfekély, refluxoesophagitis, *Helicobacter pylori* eradikációja, Zollinger–Ellison-szindróma és más, kóros hiperszekrécióval járó betegségek esetén indikáltak [1]. A H2-antagonista famotidint általában napi egyszer, optimálisan esti bevételi időpontban adagolják (szükség esetén napi kétszer is adagolható). Az esti bevételi időpont azzal magyarázható, hogy a hisztamin stimulálta savszekréció éjszaka a legintenzívebb, vagyis az este bevett famotidin hatékonyan gátolja az éjszakai, hisztamin kiváltotta savtermelést [3].

Ezzel szemben a napi egyszer, jellemzően reggeli időpontban adagolt PPI-k, noha a hatásuk 24 órán át fennáll, nem minden esetben képesek az éjszakai saváttörés hatékony kivédésére. Ugyanis a PPI-molekulák kovalens kötéssel kapcsolódnak a protonpumpákhoz, és a gátló hatásuk addig érezhető, amíg új pumpák nem szintetizálódnak, és azok nem helyettesítik a régieket a parietalis sejtekben. Egy vizsgálat szerint egy nap alatt a PPI-vel lekötött pumpák 25%-a helyett lépnek újak működésbe. Reggeli PPI-szedéssel kalkulálva ez azt jelenti, hogy az éjjel folyamán, az új pumpák számának emelkedésével párhuzamosan, elkezd nőni a savtermelés és felléphet a beteget zavaró savtúltengés [3].

PPI ÉS H2-ANTAGONISTA KOMBINÁCIÓ

Előfordulhat, hogy a PPI-t szedő betegek az előírásszerű PPI-szedés ellenére éjszakai savtúltengést tapasztalnak. Szükség esetén a PPI-kezelés famotidinnel kombinálható. Egy vizsgálat alapján a napi 2-szeri PPI-adagolás esetén az éjszakai saváttörés gyakorisága 64%-os, és ez 17%-ra csökkenthető, ha a napi kétszer adagolt PPI mellett, lefekvés előtt H2-antagonistát is bevesz a beteg [4].

ÖSSZEFOGLALÁS

A H2-antagonista-alapú savszekréció-gátlás – önmagában alkalmazva, vagy antacidok, esetleg PPI-k mellett adagolva – kedvező, egyéni igényekre szabható megoldást kínálhat a fokozott gyomorsavtermeléssel járó panaszok kezelésében.

A cikkhez tartozó irodalomjegyzék az mgyt.hu honlapon elérhető.



Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Formulae Normales VIII.

Kérdések és válaszok V.

1. Mi a menete a pozitív lista módosításnak?

A 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet 3. § (3) bekezdése szerint a magisztrális gyógyszerek készítéséhez felhasználható kémiai gyógyszeranyagok, zsiradékok, viaszfélék, növényi drogok és gyógyszerkészítmények listáját (továbbiakban: pozitív lista) az OGYÉI a honlapján teszi közzé, tehát nem jelenik meg az Egészségügyi Közlönyben. A pozitív listát az Intézet ún. **MAG közlemény** formájában aktualizálja. Ennek időpontjára, gyakoriságára nem tér ki a rendelet; a közlemény megjelentetése az Intézet saját hatáskörén belül, bizonyos időközönként történik.

2. Hol található meg az aktuális pozitív lista?

Az aktuális pozitív lista az OGYÉI honlapján a *Gyógyszerészeti módszertan/Pozitív lista/Aktuális pozitív lista* fülre kattintva excel táblázat formájában érhető el. (https://ogyei.gov.hu/32021_MAG_sz_kozlemeny). Ezenkívül megtalálható még az *Egyéb nyilvántartások, listák* helyen is (https://ogyei.gov.hu/egyeb_nyilvantartasok_listak).

3. Megtalálhatók az OGYÉI honlapján a korábbi MAG közlemények is (korábbi pozitív lista módosítások)?

A korábbi MAG közlemények a *Gyógyszerészeti módszertan/Pozitív lista/MAG közlemények* fülre kattintva időrendi sorrendben visszakereshetőek (https://ogyei.gov.hu/mag_kozlemenyek). A lista mindig az aktuális pozitív listával kezdődik.

4. Melyek a pozitív listáról 2022.02.01-én lekerült gyógyszeranyagok?

Az OGYÉI a 1/2022-MAG számú közleményt (aktuális pozitív lista) 2022. 02. 01-jén tette közzé. A listáról az alábbi gyógyszeranyagok kerültek törlésre:

- **Chloroformium**
- **Methylrosanilinium chloratum**
- **Natrii-bromidum**
- **Pepsini pulvis**
- **Thiomersalum**

OGYÉI
Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

5. Miért került törlésre a pozitív listáról a chloroform?

A chloroform nemcsak per os és belélegezve, hanem bőrön keresztül is jól felszívódik, így magisztrális készítményben történő felhasználásakor helyi és szisztémás hatásával is számolni kell. Szakirodalmi adatok alapján a chloroform rágcsálókban magas dózisok hosszú idejű alkalmazása során karcinogén hatásúnak bizonyult [1]. A Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (International Agency for Research on Cancer, IARC) besorolása szerint potenciális rákkeltő vegyület (Group 2B) [2].

A fenti információk alapján az OGYÉI megállapította, hogy a bőrre helyezett pakolásban használt Ritex oldat alkalmazása nem tekinthető biztonságosnak, ugyanis az oldat naponta alkalmazandó mennyiségéből a szervezetbe jutó chloroform mennyisége több nagyságrenddel meghaladja a biztonságosan adható értéket.

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Reumatológia Tagozat szakvéleményével összhangban a szakellátásban expozíciónak kitett dolgozók és a betegek biztonsága érdekében az OGYÉI 2022. 02. 01-én törölte a pozitív listáról a chloroformot, amely a továbbiakban magisztrális gyógyszerkészítéshez nem használható fel.

6. Hogyan változott az *Elixirium thymi compositum* összetétele?

Az önállóan és egyedi magisztrális készítményben alkotórészként gyakran rendelt *Elixirium thymi compositum* összetétele a FoNo VIII-ban megváltozott. A korábban garatreflexet csökkentő hatóanyagként feltüntetett nátrium-bromid – hosszú felezési ideje, szűk terápiás spektruma és a tartós alkalmazásnál fennálló bromizmus [3, 4] veszélye miatt – kikerült a receptúrából (és a pozitív listáról is törölve lett). A megújult, bromidmentes receptúra változatlan né-

ven szerepel a FoNo VIII. előiratai között és az alapkészítmények között is megtalálható.

Kidolgozásra került *Elixirium thymi compositum sine parabeno* néven a bromid- és parabénmentes változat is, amelyben a stabilitást a *Sirupus simplex*-ben lévő szorbinsav biztosítja.

Mindkét készítmény 6 éves életkor felett gyerekeknek is adható, míg a korábbi, FoNo VII-es összetétel csak felnőtteknek volt rendelhető.

Az *Elixirium thymi compositum* készítmény megszokott íze megváltozik!

7. Mi a FoNo módosítás menete?

A Gyógyszertörvény (2005. évi XCV. törvény) szerint a FoNo az OGYÉI által kiadott, illetve módosított hivatalos kiadvány. A 30/2021. (VII. 6) EMMI rendelet 4. § szerint az OGYÉI a FoNo módosítást az **Egészségügyi Közlönyben** jelenteti meg **FoNo közlemény** formájában. A módosítást a közzétételt követően az 5. naptól kell alkalmazni.

8. Megtalálhatók az OGYÉI honlapján a FoNo közlemények?

Az OGYÉI honlapján *Gyógyszerészeti módszertan/Formulae Normales/FoNo VIII. közlemények* fülre kattintva található meg az Egészségügyi Közleményben megjelent aktuális FoNo VIII. közlemény (https://ogyei.gov.hu/fono_VIII_kozlemenyek).

9. Az OGYÉI honlapján hogy jelennek meg az aktuális FoNo módosítások?

A mindenkori FoNo VIII. módosítások bele kerülnek az FoNo elektronikus változatának egységes online szerkezetébe. Jelenleg a honlapon a 2022. 01. 27-én Egészségügyi Közlönyben megjelent módosítások szerint frissített „FoNo VIII. TELJES KIADÁS" és a „FoNo VIII. GYÓGYSZERÉSZI KIADÁS" található, amelyre a feltüntetett módosítási dátum utal (https://ogyei.gov.hu/fono).

10. A FoNo VII-ben is szereplő és a FoNo VIII-ba átvett készítmények mely FoNo VIII. készítményekkel egyeznek meg?

Az OGYÉI kiadta az **OGYÉI-P-71-2022 módszertani levelét** a Formulae Normales VIII. kiadásának hatálybalépéséhez kapcsolódó kicserélhetőségi kérdésekről. A módszertani levél tájékoztatást ad a FoNo VII-ből FoNo VIII-ba átkerült vényelőiratok és a kapcsolódó forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerkészítmények változásairól, illetve arról, hogy a FoNo VII. készítmények mely FoNo VIII. készítményekkel cserélhetők ki. A módszertani levél a *Gyógyszerészeti módszertan/Módszertani levelek* helyen érhető el (https://ogyei.gov.hu/gyogyszereszeti_modszertan).

Irodalom

1. U.S. EPA. IRIS Toxicological Review of Chloroform (Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-01/001, 2001. – **2.** IARC (1999) Chloroform (Group 2B). In: International Agency for Research on Cancer (IARC) – Summaries & evaluations. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 131-182 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 73). – **3.** PF Hsieh, YT Tsan, DZ Hung, CL Hsu, YC Lee, MH Chang. Bromism caused by mix-formulated analgesic injectables. Hum Exp Toxicol. 2007 Dec;26(12):971-3. https://doi.org/10.1177/0960327107087797 – **4.** Steinhoff BJ, Paulus W. Chronic bromide intoxication caused by bromide-containing combination drugs. Dtsch Med Wochenschr. 1992 Jul 3;117(27):1061-4. https://doi.org/10.1055/s-2008-1062411

Formulae Normales VIII.

Kérdések és válaszok VI.

1. Hogyan változott a hexachlorophen alkalmazhatósága?

A hexachlorophen rutinszerű használatát a szakirodalom gyermekgyógyászatban nem ajánlja, mert kétséges a biztonságos alkalmazása. Felnőtt gyógyászatban is csak korlátozottan indokolt a felhasználása. A pozitív lista kötelező előírása alapján 2022. 02. 01-jétől a gyógyszeranyagból magisztrális készítmény kizárólag intézeti felhasználásra, csak kórházi gyógyszertárban készíthető el (OGYÉI 1/2022-MAG számú közlemény).

I. táblázat A magnesium citricum és a magnesii citras összehasonlítása

Anyag neve	Összegképlete	Minősége	Magnéziumtartalom	Tulajdonságok
Magnesium citricum	$MgC_6H_6O_7$	**OGYI-S-186-1983**	**8–9%**	Fehér, gyengén keserű, kissé savanyú ízű por
Magnesii citras	$Mg_3(C_6H_5O_7)_2$	**Ph Hg. VIII.**	**15–16,5%**	Fehér vagy csaknem fehér, finom, kissé nedvszívó por

A FoNo VIII-ban kizárólag a *Solutio hexachlorophen 0,5%* készítmény található meg, amely csak intézeti gyógyszertárban, intézeti felhasználásra készíthető el; nozokomiális fertőzések kezelésére és csak 18 éves életkor felett alkalmazható. A többi hexachlorophen tartalmú cikkely nem került át a FoNo VIII-ba (pl. *Sparsorium antisudoricum, Sparsorium hexachlorophen, Unguentum hexachlorophen, Sparsorium hexachlorophen pro infante, Unguentum contra oxyurim*).

2. Miért van a pozitív listán kétféle magnézium-citrát?

A FoNo VIII. megjelenését megelőzően a pozitív listán kizárólag a magnesium citricum szerepelt, amelynek minőségét az OGYI-S-186-1983 előirat adja meg. Magnesii citras néven azonban a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben is megtalálható a magnézium-citrát, amely a FoNo VIII. munkacsoport döntése értelmében szintén felkerült a pozitív listára (OGYÉI 3/2021-MAG számú közlemény).

Egyik magnézium-citrát esetében sem merül fel biztonsági kockázat, de a gyakorlat szempontjából lényeges a – pozitív listán is feltüntetésre kerülő – eltérés a két anyag magnéziumtartalma között: magnesium citricum 8–9%; magnesii citras 15–16,5% magnéziumtartalom **(I. táblázat)** [1]. Egyedi magisztrális készítmény összeállításakor ezt figyelembe kell venni. A magnesii citras higroszkópos tulajdonsága miatt fontos a légmentes edényben történő tárolás.

3. Meddig marad a pozitív listán a magnesium citricum?

A FoNo VII./FoNo VIII. átfedési időszakot követően az OGYI-S minőségű magnesium citricum még további hat hónapig a listán marad, várhatóan 2022. 08. 01-jén kerül törlésre. Ezután az Intézet csak a nagyobb magnéziumtartalmú magnesii citras gyógyszeranyagot (Ph. Hg. VIII.) tartja meg.

4. Hogyan érintette a fenti változás a Formulae Normales cikkelyeit?

A *Pulvis magnesii citrici 500 mg* cikkely neve a FoNo VIII-ban *Pulvis magnesii 50 mg*-ra változott; hatóanyaga az OGYI-S-186-1983 előirat szerinti magnesium citricum helyett a gyógyszerkönyvi magnesii citras lett. A két gyógyszeranyag eltérő magnéziumtartalma miatt csökkent a FoNo VIII. receptúra esetében a bemérés, illetve a napjainkban ajánlott napi magnéziumbevitelt figyelembe véve az adagolás 2-szer 1 porról 2-3-szor 2 porra változott. Ezért FoNo dózisként az eddigi 10 db helyett 30 db osztott port ír elő a megújult cikkely. Az egyszerűbb adagolás érdekében új készítményként a *Pulvis magnesii 100 mg* is bekerült a FoNo VIII-ba.

A *Pulvis magnesii et calcii* cikkely esetében szintén a gyógyszerkönyvi magnesii citras lett a hatóanyag – a kalcium-laktát-pentahidrát mellett – és úgy került átdolgozásra a cikkely, hogy 1 db por magnéziumtartalma kb. 60 mg, kalciumtartalma pedig kb. 260 mg legyen.

5. Kicserélhető-e egymással a *Tabletta magnesii citrici 500 mg Naturland* vagy *Parma* forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítmények és a *Pulvis magnesii 50 mg FoNo VIII.*?

A FoNo VIII. szerinti *Pulvis magnesii 50 mg* **nem cserélhető ki** a *Tabletta magnesii citrici 500 mg Naturland* és a *Tabletta magnesii citrici 500 mg Parma* forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítményekkel. Ennek az az oka, hogy az 500 mg-os tablettában a magnézium mennyisége kevesebb. Az orvos vényre rendelheti továbbra is a FoNo VII. szerinti készítményeket a nevük és a FoNo VII. jelölés feltüntetésével.

Irodalom

1. https://ogyei.gov.hu/dynamic/2017_2_kozlemeny/Magnesii%20citras_9_0_kesz.pdf

Formulae Normales Edition 8th – Questions and answers part V–VI.

A Társaság és a szakmai-tudományos élet hírei

HOGYAN ÁLL A XLV. GYÓGYSZER-ANALITIKAI TOVÁBBKÉPZŐ KOLLOKVIUM SZERVEZÉSE?

Az MGYT Gyógyszer-analitikai Szakosztálya 2022. április 28–30. között Kecskemét városában rendezi meg a XLV. Gyógyszer-analitikai Továbbképző Kollokviumot.

A tudományos program összeállításánál követtük a hagyományokat, a három napon három különböző témakörben hallhatunk előadásokat. A következő szakterületekre esett a szakosztály vezetőségének választása: elválasztástechnikai módszerek, SARS-CoV-2 labordiagnosztika, vakcinák és vírusellenes szerek vizsgálata, valamint hatósági kockázatértékelés, adatintegritás és elektronikus labor.

Az előadók között a fenti szakterületek számos kiváló gyógyszeripari, hatósági vagy egyetemi szaktekintélyét üdvözölhetjük.

- *Kormány Róbert* (Egis Gyógyszergyár Nyrt.): Gyógyszerkönyvi szennyezésprofil vizsgálati módszer aktualizálása
- *Zöldhegyi Arnold* (Molnár-Institute for Applied Chromatography): Gyorsított módszerfejlesztési lehetőségek a gyógyszer-analitikában – A folyadékkromatográfiás elválasztási rendszerek átfogó, modellalapú vizsgálata design space-en keresztül
- *Fejős Ida* (SE – Farmakognóziai Intézet): Ciklodextrinek alkalmazási lehetőségei kapilláriselektroforézisben
- *Szabó Zoltán* (Richter Gedeon Nyrt., Marosvásárhely): Rutin kromatográfiás módszerfejlesztés? Kihívások és lehetőségek
- *Földesi Imre* (SZTE Laboratóriumi Medicina Intézet): Laboratóriumi diagnosztikai lehetőségek a SARS-CoV-2-fertőzés kimutatására és nyomon követésére
- *Ilisz István* (SZTE, GYTK, Gyógyszer-analitikai Intézet): Enantioszelektív elválasztások nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával
- *Cseh Zsoltné Pálos Andrea* (OGYÉI Gyógyszer-engedélyezési Főosztály): Nitrózamin-szennyezők – a kockázatértékelések hatósági tapasztalatai

További meghívott előadók: dr. Pályi Bernadett (virológus), dr. Mittner András (inspektor), dr. Dravecz Ferenc (kutató analitikus), dr. Vajda Balázs (Global QC Systems Manager), dr. Szabó Pál (MS laboratórium-vezető), dr. Horváth Krisztián, dr. Lohner Szilvia (főosztályvezető), dr. Jakab Ferenc (virológus) és dr. Morvai Magdolna.

Amennyiben programunk felkeltette érdeklődését, a Kollokviumra jelentkezni az MGYT honlapján (www.mgyt.hu) online lehetséges. A korábbi évekhez hasonlóan a rendezvény napijeggyel is látogatható, emellett a Kollokvium akkreditációjának köszönhetően a részt vevő gyógyszerészek továbbképzési pontokat is szerezhetnek.

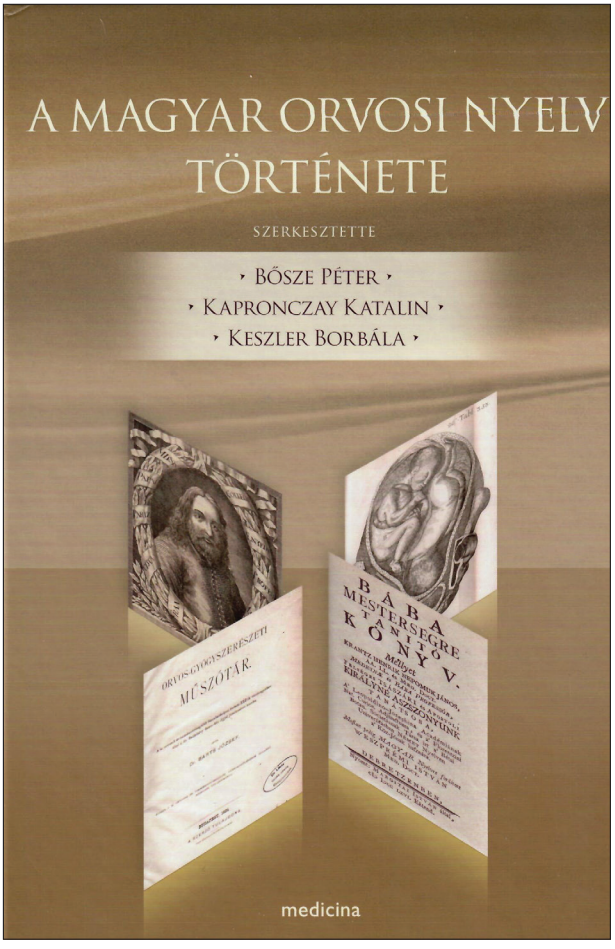
E helyütt is szeretném megköszönni az MGYT rendezvényi titkárának, Takács Gézánénak, valamint az MGYT Titkárságról Polonyi Adrienn-nek és Oláh Csabának a rendezvény szervezésében nyújtott lelkiismeretes munkáját!

Szeretettel várjuk Önöket Kecskeméten, a XLV. Gyógyszer-analitikai Továbbképző Kollokviumon!

Szakonyi Gerda
MGYT Gyógyszeranalitikai Szakosztály



A magyar orvosi nyelv története



Jelentős szakmai és egyben kultúrtörténeti kiadvány látott napvilágot *Bősze Péter professzor* és munkatársai, *Kapronczay Katalin, Keszler Boglárka* szerkesztésében, *A magyar orvosi nyelv története,* a Medicina Könyvkiadó gondozásában.

Ennek előzményeként 2009-ben jelent meg *A magyar orvosi nyelv tankönyve*, amely szintén *A magyar orvosi nyelv* c. folyóirat (2000) alapító főszerkesztőjének, *Bősze Péter professzornak* az ügyszeretetét dicséri. Kitűzött célja volt nyelvünk megőrzésének és fejlődésének elősegítése érdekében a helyes szakmai nyelv széles körű oktatása és fejlesztése, a magyar orvosi szaknyelv védelme.

Jelen kötet 25 szerzője között 8 nyelvész, 6 orvos, 4 orvostörténész, 4 gyógyszerész, egy-egy biológus, levéltáros és muzeológus szerepel.

A könyv főbb fejezetei: a magyar orvosi nyelv történeti korszakok szerint (a XVI. századtól – a magyar orvosi nyelv első századától – napjainkig), a magyar orvosi nyelvvel foglalkozó orvosok a XVIII–XX. században, a magyar orvosi nyelv története orvosi nyelvünk egyes területei szerint. Konkrét gyógyszerészeti vonatkozásokat tartalmaz az utóbbi fejezetben *A gyógyszerek (szerepe) a magyar orvosi nyelvben* című alfejezet.

A kötet szerzői között négy gyógyszerész szerepel írásaival (néhai *Grabarits István, Gyéresi Árpád, Péter H. Mária, Szabó Attila*).

Bár orvosi nyelvünk közel félezer éves, s alakulását számos esemény, törekvés, kiadványok sora kísérte, történetét ez idáig még nem írták meg. A képanyaggal gazdagon illusztrált és számos idézetet tartalmazó hézagpótló könyvet a szerkesztők azzal a meggyőződéssel ajánlják az olvasóknak *„hogy a jelen és a jövő a múltban gyökerezik, feltárása visz előre”.*

Gyéresi Árpád. A magyar orvosi nyelv története (szerkesztették: Bősze Péter, Kapronczay Katalin, Keszler Borbála). Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2022. ISBN 978-963-226-824-8. Nyomta és kötötte: Gelbert ECU Print Kft. 420 oldal, ára: 6700 Ft.

MGYT TÁVOKTATÁS
Kreditpontos távoktatási program
Minden hónapban a Gyógyszerészet hasábjain a tudomány és a gyakorlat aktualitásaival • on-line kitölthető formában • előfizetéshez kötött • előfizetési kedvezmény*
*az első előfizetés után minden további előfizetés 25% kedvezménnyel vehető igénybe

REFERÁTUM

Rovatvezetők: *Jelinekné Nikolics Mária, Télessy István.*

Referálók: *Budai Marianna (BM), Csicsák Dóra (CsD), Köteles István (KI).*

A fűrészpálma kivonata vagy az alfa-blokkoló a hatásosabb?

Több klinikai vizsgálatot is szerveztek annak a kiderítésére, hogy a jóindulatú prosztatamegnagyobbodás kezelésében a fűrészpálma *(Serenoa repens)* termésének a kivonata vagy az alfa-blokkoló hatóanyagok biztosítanak kifejezettebb hatást. Négy korábbi vizsgálat felölelésével (n = 1080 beteg) megszületett egy metaanalízis, ami alapján a „verseny" eredménye döntetlen.

Legalább 6 hónapig tartó terápiát tekintve a fűrészpálma-kivonattal elérhető hatás hasonló az alfa-blokkoló tamzulozinnal elérhető hatáshoz, mind a jóindulatú prosztatamegnagyobbodás vizelést érintő panaszait számszerűsítő IPSS-pontszám, mind pedig az életminőség vonatkozásában. Vagyis, hasonló eredményekhez vezet mind a gyógynövénykivonatos, mind a szintetikus hatóanyagú kezelés, ha a vizeletkiáramlási sebességet, a visszamaradó vizelettérfogatot vagy a prosztataspecifikus antigénszintet tekintjük. A prosztata térfogatában bekövetkező csökkenés vonatkozásában azonban az alfa-blokkoló gyógyszermolekula hatása kifejezettebb. Ugyanakkor, a fűrészpálma kivonata mellett szól az, hogy annak a használata nem növeli a nemkívánatos gyógyszerhatások rizikóját, nem fokozza az ejakulációs zavarok kockázatát, és nem okoz libidóvesztést.

Az előbb bemutatottakkal összhangban áll a QUALIPROST vizsgálat egy alcsoportos elemzése, ami szerint a fűrészpálmából nyert kivonat 6 hónapig történő használata az IPSS-pontszám 5,4 ± 4,6-tal való javulásához (n = 262) vezet. Ehhez hasonló eredményt biztosít a tamzulozin (IPSS-javulás 5,7 ± 4,3, n = 263). A monoterápiákhoz képest a kombinációs kezelés (fűrészpálma kivonata + tamzulozin) hatása markánsabb (IPSS-javulás 7,2 ± 5,0, n = 184). A mellékhatások vonatkozásában pedig elmondható, hogy míg a fűrészpálma kivonata jól tolerálható, addig a kombinációs kezelésnél a tamzulozin mellékhatásai dominálnak, köztük a szexuális működést és a vérnyomást érintő panaszokkal.

Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Neues zu Ginkgo, Psilocybin und Sägepalmenfrüchten. (2021.09.08.) https://www.pharmazeutische-zeitung.de/neues-zu-ginkgo-psilocybin-ingwer-und-saegepalmenfruechten-127811/

BM

Bakteriális fertőzés? Koffeint ide!

Az antibiotikum-rezisztens baktériumok közül a harmadik generációs cefalosporinrezisztens *Escherichia coli* és a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* okolható a legtöbb súlyos fertőzésért és halálesetért. Noha a rezisztencia problémája világszintű és nem új keletű, 1960 és 2000 között egy új típusú antibiotikum se került forgalomba. Emiatt a kutatók az elmúlt évtizedekben a természetes anyagokat vették ismét górcső alá, a szintetikus vegyületek kárára.

Az antibiotikum-rezisztencián való felülkerekedés egyik lehetősége, hogy adjuvánst alkalmazunk a hatóanyaggal együtt. A legismertebb példa erre a béta-laktám antibiotikumok használata klavulánsavval. Ugyanakkor már klinikai vizsgálatok vannak az antidepresszánsként használt szertralinnal mint gomba- és protozoaellenes szerek adjuvánsával is.

A xantinszármazékok közül a koffein és pentoxifillin biztonságosság és farmakológiai profil szempontjából jól ismert vegyületek, emiatt pedig ideális jelöltek gyógyszeradjuvánsként. Ráadásul a koffein a legnagyobb mennyiségben fogyasztott farmakológiailag aktív szer világviszonylatban. A kávé és üdítőitalok mellett használják alvási apnoéban, hypersomniában, illetve kombinációban fájdalomcsillapítókkal. Noha ezek a xantinszármazékok viszonylag nagy dózisban is biztonságosnak mondhatók, és a farmakológiai hatásmechanizmusuk ismert, az antibiotikumokkal való kölcsönhatásukról jóval kevesebbet tudunk. Korábban bizonyítást nyert, hogy a koffein képes gátolni különféle baktériumok növekedését, míg a pentoxifillin nem rendelkezik ilyen hatással. A koffein szinergista hatást mutatott aminoglikozidokkal (kanamicin, neomicin): az antibiotikum károsította a DNS bázisait, míg a koffein lelassította, végül pedig blokkolta a DNS-replikációt. A fluorokinolon ciprofloxacin esetében viszont pont ellenkező hatást tapasztaltak: gátolta az antibiotikus hatást *E. coli* és *Bacillus anthracis* esetében. Magyarázatot viszont nem találtak ez utóbbira.

A Gdanski Egyetem kutatói a két xantinszármazék tetraciklinre és ciprofloxacinre gyakorolt nem kovalens kölcsönhatását kívánták vizsgálni. Mind a koffe-

in, mind pedig a pentoxifillin képes volt heterokomplexet alkotni az antibiotikumokkal, ugyanakkor a hatásváltozás a vegyületektől és a baktériumoktól függően más volt. A xantinszármazék koncentrációja a vizsgálatok túlnyomó részében ezerszer nagyobb volt, mint az antibiotikumé. Ilyen körülmények között a heterokomplex-képződés jelentős, és az antibiotikum akár 75%-os „kiiktatásával" kell számolni. Ilyen arány mellett számítani kell a csökkent antibiotikum-aktivitásra, az eredmények azonban pont ellenkezőek voltak: a koffein mindkét antibiotikum esetében növelte a hatást, gátlás csak a ciprofloxacin esetében a Gram-pozitív kórokozókkal szemben lépett fel. Az eredmények jó egyezést mutattak a korábbi vizsgálatokkal, és kiderült, hogy az asszociátumképzés csak abban az esetben csökkenti a hatást, ha a mechanizmus megkívánja az antibiotikum és a DNS kötődését (pl. ciprofloxacin).

A Gram-pozitív baktériumokkal ellentétben a negatívakkal szemben a koffein növelte az antibiotikus hatást, ami feltételezhetően a kialakult xantin-antibiotikum komplex jobb oldhatóságának és/vagy membránpermeabilitásának köszönhető. A legtöbb baktérium esetében 0,5 mg/ml koffein jelenlétében felére csökkent az antibiotikumok MIC-értéke.

Az eredmények ígéretesek az antibiotikum-rezisztens Gram-negatív baktériumokkal vívott harcban, és a kutatócsoport további vizsgálatokat tervez egy optimális terápia kidolgozásához.

Woziwodzka A, Krychowiak-Maśnicka M, et al. Modulatory effects of caffeine and pentoxifylline on aromatic antibiotics: a role for hetero-complex formation. Molecules. 2021;26:3628.

KI

Morfinantagonista fájdalomcsillapításra

Első hallásra paradoxonnak tűnhet a fenti állítás, hiszen erős fájdalmak csillapításának céljából morfinagonista vegyületeket célszerű alkalmazni, antagonistákat elsősorban ezek hatásának felfüggesztésére, illetve függőség kezelésére használnak. Azonban több tanulmány is megjelent, melyek leírják, hogy a naltrexonnak gyulladáscsökkentő hatása is megfigyelhető, így szerepet játszhat neuroinflammációs folyamatok befolyásolásában. A naltrexon egy morfinreceptor-antagonista vegyület, melyet alkohol-, illetve morfinfüggőség kezelésére alkalmaznak 50–100 mg-os napi dózisban, azonban ennél jóval alacsonyabb, napi 1–5 mg-os mennyiségben kifejtheti az említett gyulladásos folyamatokra gyakorolt hatását, mivel ilyen dózisnál a morfinreceptorokhoz való affinitás rendkívül gyenge. A hatóanyagot különféle krónikus fájdalommal járó betegség esetén vetették alá vizsgálatoknak: Crohn-betegség és más gyulladásos bélbetegségek, sclerosis multiplex és fibromyalgia. Bár a vizsgálatot különböző kutatócsoportok végezték, az eredmény minden esetben hasonló volt: a betegek kimagasló arányban számoltak be a fájdalom és az ezzel járó stressz és szorongás csökkenéséről. A legjobb eredményt a gyulladásos bélbetegségek esetén sikerült elérni: itt a betegek közel 90%-a észlelte állapotának javulását, bár ezt endoszkópos vizsgálatok nem indokolták. Mellékhatások elenyésző arányban fordultak elő ilyen alacsony dózisnál, leggyakrabban rémálmok megjelenése, fejfájás, illetve fáradékonyság volt megfigyelhető.

Bár a hatóanyaggal kapcsolatban még további kutatások szükségesek – többek között a hatásmechanizmus molekuláris szintű pontosabb megismerése és olyan új gyógyszerformák kifejlesztése, melyek segítségével elkerülhető a first-pass metabolizmus –, a fenti eredmények mindenképp előrevetítik a krónikus fájdalmak kezelésének egy új, lehetséges kezelési módját.

Kim PS, Fishman MA. Low-dose naltrexone for chronic pain: update and systemic review. Curr Pain Headache Rep. 2020;24:64.

CsD

Méhek vs. mikroműanyag: mikro- vagy makroveszély?

A környezetet szennyező mikroműanyagok egyre nagyobb figyelmet kapnak. Definíció szerint ezek 5 mm átmérőnél (fél cm!) nem nagyobb polimerrészecskék gyűjtőfogalma. Két alkategóriájukat különböztetjük meg: *(1)* az elsődleges mikroműanyagok célzottan készülnek, például kozmetikai termékekhez, felületaktív anyagokhoz és tisztítószerekhez; *(2)* a másodlagos mikroműanyagok nagyobb műanyagok bomlásakor keletkeznek. A környezetben túlnyomóan az utóbbiak találhatók meg, melyek aztán tovább aprózódnak. Előfordulásuk általános, jelen vannak a vízben, talajban és levegőben is. Becslések szerint átlagosan évi 52 ezer részecskét fogyasztunk el fejenként, míg a belélegzett mikroműanyag (beleértve a nanoműanyagokat, azaz a 1–100 nm méretű partikulákat is) részecskék száma elérheti a 74 ezret is éves szinten. Újabb megfigyelések szerint sajnos a probléma nem korlátozódik a műanyagkibocsátó források környékére, ugyanis nagy távolságokba képesek eljutni a légkör segítségé-

vel. Kutatások kimutatták, hogy egyhektárnyi területen akár 205 makroműanyag részecske is lehet, míg egy köbméter talajban 0,34–0,36 mikroműanyag részecske fordulhat elő. Évtizedeken keresztül széles körű volt az a meggyőződés, hogy a műanyag részecskék túl nagyok a növényi sejteken való átjutáshoz. Napjainkban már bizonyított, hogy mikro- és nanoműanyagok szennyezhetik a növényeket, beleértve az emberi fogyasztásra használtakat is. A műanyag részecskék a gyökér sejtközötti repedésein jutnak be, és később megjelennek a hajtásokban is. Ez felveti annak a lehetőségét is, hogy a megtalálhatók a nektárban és pollenben is.

Az európai háziméhek *(Apis mellifera)* vitathatatlan fontosságú szerepet töltenek be a takarmány- és vadnövények beporzásában. Folyamatos kapcsolatban állnak a növényekkel, levegővel, talajjal és vízzel, így ezek esetleges szennyezettsége hatást gyakorolhat a rovaregyedek és az egész kaptár életére. A környezeti hatásokra érzékeny méhek jó biomarkerek lehetnek egy adott terület minőség-ellenőrzésére. Ha a környezetük mikroműanyaggal szennyezett, akkor ez idővel megjelenhet a mézben, és tüneteket mutathat a kaptár is.

2013-ban figyeltek meg először mikroműanyagot mézben. Azóta Ecuadorban a méz, sör, tej és egyéb italok 12%-ában, továbbá 19 koppenhágai méhészet méheiben is találtak műanyagszennyezést, függetlenül azok földrajzi helyzetétől. A szennyezések forrását viszont még nem sikerült azonosítani.

Ez idáig csupán egyetlen tanulmány foglalkozott laboratóriumi körülmények között a polisztirén-mikroműanyagok háziméhekre gyakorolt hatásával. Jelenlétükben lényegesen megváltozott a méhek bélflórája, és az oxidatív károsodással, detoxikálással, illetve immunfolyamatokkal kapcsolatos génexpresszió jük. Noha ezek a tünetek nem életveszélyesek a méhekre, más vegyületek jelenlétében nőhet a toxicitásuk. Mikor tetraciklin LD_{50}-es koncentrációjával kezelték őket, a mikroműanyaggal mérgezett méhek nagyobb arányban pusztultak el. Az viszont nem tisztázott, hogy a toxicitás a kiirtott bélflóra következménye, vagy szinergista/additív hatásmechanizmus bújik meg mögötte. Azt is érdemes lehet megvizsgálni, hogy a nehézfémek, rovarirtók, nanoanyagok, paraziták és patogének milyen hatást gyakorolnak a méhekre a mikroműanyagok jelenlétében. Mivel a pollen és nektár jelenti a kaptár lakóinak az elsődleges táplálékot, így a szennyezett élelemmel etetett kaptár fejlődési és életciklusának nyomon követése szintén fontos vizsgálat tárgyát képezheti.

A földi élet elképzelhetetlen a beporzó rovarok, különösen a méhek nélkül. Így a cikket író nyolc ország kutatói annak reményében publikálták gondolataikat, hogy felhívják a mikroműanyagok méhekre – és közvetetten az egész emberiségre – gyakorolt veszélyes hatásaira a figyelmet.

Al Naggar Y, Brinkmann M, et al. Are honey bees at risk from microplastics? Toxics. 2021;9:109.

KI

Rozsnyay Mátyás Emlékverseny Sárvár, 2022. május 13—15.



Társaságunk egyik legnagyobb hagyományú rendezvénye a Rozsnyay Mátyás Emlékverseny, amely évről-évre, így 2022-ben is hívja, várja a 35 év alatti fiatal gyógyszerészeket erre a nemes vetélkedőre. Ebben az évben a verseny a Vas megyei Szervezet rendezésében, Sárváron kerül lebonyolításra május 13–15-én.

Honlapunkon megjelent a felhívás, valamint az ehhez kapcsolódó jelentkezési lap; témaajánlatok és témavezetők ugyancsak elérhetők. Természetesen örömmel várunk minden további, kreatív problémafelvetést, megoldást bemutató prezentációt is.

A verseny szabályzata a honlapon megtalálható. A jelentkezés elengedhetetlen feltétele az MGYT-tagság.

Figyelmébe ajánljuk még a Hungaropharma Zrt. támogatási ajánlatát is, amelyről ugyancsak a honlapunkon olvashat.

Eredményes munkát kívánva, üdvözlettel:

MGYT IB

Editor's greeting ... 115

POSTGRADUATION INFORMATION

Gajdács M, Fehér M, Szarvas N, Imgrund E, Rektenwald E, Urbán E: Contemporary management of cystic fibrosis – part II.: Symptomatic and targeted pharmacotherapy, other therapeutic interventions ... 116

Balogh A, Bodó G, Jójártné Laczkovich O: Stability testing of deblistered medicines ... 126

Csoór-Tóth A, Viola R, Csontos D: Medication optimization of elderly patients on long-term care ... 132

PRAXIS

Budai L: Cartilage protection ... 137

Budai M: Gallstones in figures ... 140

Budai M: Probiotics and Prebiotics in Newborns and Infants ... 141

BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

Gémesné Ökrös B, Bózsity-Faragó N: Antidepressant therapy during pregnancy ... 146

CURRENT PAGES

Halmy K: Dermato-mycology of present times – Current onychomycosis and differentiation ... 155

Budai M: Increased acid secretion symptom control ... 158

Formulae Normales Edition 8th – Questions and Answers, part V-VI. ... 160

NEWS ... 163

BOOK REVIEW ... 164

GLEANING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE ... 165

MGYTávoktatás – 2022. március

Gajdács Mário, Fehér Marianna, Szarvas Nikolett, Imgrund Edvárd, Rektenwald Gábor, Urbán Edit: A cisztás fibrózis korszerű menedzsmentje II.

1. Az alábbiak közül melyik volt az első ún. „orphan drug", melyet a cisztás fibrózis kezelésére törzskönyveztek?

a) celecoxib ☐
b) dornáz-alfa ☐
c) ipratrópium ☐

2. Az alábbiak közül melyik CFTR-modulátor tartozik a potenciátorok közé?

a) lumakaftor ☐
b) ivakaftor ☐
c) elexakaftor ☐

3. Az alábbiak közül melyik CFTR-modulátor nem szerepel a Trikafta nevezetű hármas kombinációban?

a) tezakaftor ☐
b) lumakaftor ☐
c) elexakaftor ☐

Balogh Andrea, Bodó Gabriella, Jójártné Laczkovich Orsolya: Deblisztерezett gyógyszerek stabilitásának vizsgálata

1. A felsoroltak közül melyiket végezheti a 41/2007-es EüM rendelet alapján szakfeladatként egy intézeti gyógyszertár?

a) gyógyszerek beszerzése ☐
b) betegre szabott gyógyszerosztás ☐
c) klinikai vizsgálati készítmények nyilvántartása ☐

2. Melyik NEM az automatával támogatott betegre szabott gyógyszerosztás előnye?

a) a gyógyszerelési hibák csökkentése ☐
b) a kidobott gyógyszerek mennyiségének növelése ☐
c) a betegbiztonság fokozása ☐

3. Milyen felhasználhatósági időtartamot határoz meg az FDA és mennyit a Dán Gyógyszerügynökség a műanyag tartályokba újracsomagolt gyógyszerek esetén?

a) mindkettő 60 napot ☐
b) mindkettő 28 napot ☐
c) FDA 60 napot, Dán Gyógyszerügynökség 28 napot ☐

www.diagpro.hu

DIAGPRO HOME



KIMUTATJA AZ OMIKRON VARIÁNST

Screen Italia koronavírus nyálteszt

GAZDASÁGOS, CSALÁDI KISZERELÉS

KERESSE A PATIKÁKBAN!

20% KEDVEZMÉNY
A HUNGAROPHARMÁNÁL VAGY A DIAGPRO HOME-NÁL

Új ár:
11 720 Ft
+5% áfa /5 db teszt

Gyógyászati segédeszköz

Forgalmazó: Diagpro Home Kft. 1063 Budapest, Szinyei Merse utca 10.

A KOCKÁZATOKRÓL OLVASSA EL A HASZNÁLATI ÚTMUTATÓT VAGY KÉRDEZZE MEG KEZELŐORVOSÁT!

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

MAGYAR GYÓGYSZER



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