

GYÓGYSZERÉSZET

LXVIII. évfolyam 2. szám

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja



A tartalomból

Télessy István

**Száraz szem
betegség**

Csupor Dezső

Melatonin

Kósa Dóra

**Menopauza
és kezelése**

Jubileumi interjúsorozat

Dr. Varga Eszter

és **Mühl Nándorné dr. Horváth Margit**



CONGRESSUS PHARMACEUTICUS HUNGARICUS XVII. and EUFEPS ANNUAL MEETING 2024 Debrecen – 2024. május 23–25.



Örömmel értesítjük és tisztelettel meghívjuk a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság
Congressus Pharmaceuticus Hungaricus (CPH) XVII.
rendezvényére, amely **Debrecenben** kerül megrendezésre
2024. május 23–25. között.

A CPH társaságunk legnagyobb kongresszusi eseménye, amit 2024-ben együtt rendezünk
az Európai Gyógyszerésztudományi Társaságok Szövetsége
(European Federation for Pharmaceutical Sciences) éves kongresszusával
(EUFEPS Annual Meeting 2024).

A kongresszus ennek megfelelően elsősorban angol nyelvű, kiegészülve néhány
magyar nyelvű szekcióval.

A rendezvény hivatalos weboldala angol nyelven érhető el.

A kongresszus különleges jelentőséggel bír, mivel a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság
alapításának századik évfordulóját ünnepli.

A kongresszus szlogenje: „Hagyomány és innováció a gyógyszerésztudományban”

Regisztráció: <https://cph2024en.clubservice-event.hu/registration/>

Fontos dátumok és határidők

Absztraktok bejelentése: **2024. február 19.**

Absztraktok elfogadásának határideje: **2024. március 18.**

„Early bird” regisztráció határideje: **2024. március 22.**

Szállásfoglalás határideje: **2024. április 18.**

Registration deadline: **2024. május 10.**

Poszterek feltöltésének határideje: **2024. május 13.**

Részletes információk: <https://cph2024en.clubservice-event.hu/>

A kongresszus keretein belül kerül sor az **MGYT Kórházi Gyógyszerészeti Szervezetének Szatellita Szimpóziumára**

A szimpózium témái

1. A kórházi gyógyszerellátás (beszerzés) globális és egyedi irányai
2. Klinikai gyógyszervizsgálatok: mi, hogyan változott a GCP irányelvben
3. Innovatív terápiák: onkológiai és ritka betegségek kezelésének újabb lehetőségei

Határidők

Előadások/poszter prezentációk bejelentési határideje: **2024. február 19.**

Absztraktok elfogadásának visszaigazolása: **2024. március 18.**

Kedvezményes jelentkezési határidő: **2024. március 22.**

Szállásfoglalás határideje: **2024. április 18.**

Végző jelentkezési határidő: **2024. május 10.**

E-poszter beküldésének határideje: **2024. május 13.**

Szeretettel várjuk a jubileumi kongresszuson!

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2024/02.

GYÓGYSZERÉSZET LXVIII. ÉVFOLYAM

GYOGAI 67: 57–112

ISSN 0017-6036

Kiadja

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

A szakfolyóirat megjelenését gondozza

LITERATURA MEDICA

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

Felelős kiadó

Prof. dr. Székő Éva

Szerkesztőség

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

telefon: 483-1466

e-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu

honlap: www.mgyt.hu

Főszerkesztő

Dr. Gáspár Róbert

Felelős szerkesztő

Dr. Varga László

Szerkesztők

Dr. Bódis Attila

Dr. Erdélyi Lóránd

Dr. Németh Tamás

Dr. Süle András

Dr. Télessy István

Dr. Vajda Péter

Dr. Varga Eszter

Olvasószerkesztő

Kulcsár Gabriella

Szerkesztőbizottság

Dr. Ambrus Tünde, Dr. Biczó Ágota,

Dr. Csupor Dezső, Dr. Lengyel Miléna,

Dr. Minorics Renáta, Dr. Szakonyi Gerda,

Dr. Takács Gábor, Dr. Viola Réka

Tördelőszerkesztő

Oláh Csaba

TARTALOM

Centenárium



Kertész Éva: Gyógyszerészet, szenvedély kelettől nyugatig 59

Továbbképző közlemények



Biró Krisztina, Ujhelyi Zoltán, Schlammadinger Ágota, Rázsó Katalin, Buchholz Gyula, Boda Zoltán: Antitrombin-III-deficités gravidák – kezelési lehetőségek 62

Duda Ernő, Varga László: Rekombináns fehérjék II. – Monoklonális ellenanyagok II. 67

Konzultációs oldalak



Télessy István: Száraz szem betegség 76

BrAIN Pályázat



Baka József, Bácskay Ildikó: Gyógyszer-expozíció vizsgálata magisztrális gyógyszerkészítés során 78

Bertalan Ádám, Erdélyi Lóránd, Király Gyula, Dinya Elek: Elektronikus lázlap és betegsúly gyógyszerelés a Karolina Kórházban 86

„Fake”-telen tudomány



Csupor Dezső: Melatonin: gyógyszer vagy cukorka? 92

Praxis



Kósa Dóra: Menopauza és kezelése 95

Budai Marianna: A cink és a cinkpótlás jelentősége – Kiknél érdemes a cink pótlására gondolni? 99

Hírek



..... 102

Tallózó



..... 105

In memoriam



..... 111



Előfizetés, szerzői útmutató: www.mgyt.hu **Előfizetési díj:** egész évre 36 000 Ft + 5% áfa; egy példány ára: 3000 Ft + 5% áfa.

A kéziratok és mellékleteinek őrzését vagy visszaküldését nem vállaljuk. A *Gyógyszerészetben* megjelent közlemények (illetve részeitük) 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., felelős a nyomda vezetője.

Hirdetésefelvétel: hirdetes.gyogyszereszet@gmail.com; tel.: +(36-31) 780-3423

Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt. (1900 Budapest). Kézbesítéssel kapcsolatos információk: (06-1) 767-8262.





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 meglegedésére.

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

- **Honlapunkon és hírlevelünkön keresztül** a szakma és a Társaság számos **aktuális híreről adunk értesítést**.
- Több, **fiatal kollégának 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 résztvevők számára bőven **megtérül az éves tagdíj**.

Reméljük, hogy 2024-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 2024. március 31-ig**. Kérjük, az átutalás közlemény rovatában tüntesse fel nevét, számlázási és e-mail-címét, és hogy melyik szervezet: megyei/ipari tagja. A kórházi kollégák közvetlenül a MGYT-KGYSZ felé teljesítsék tagdíjbefizetésüket.

A 2024. évi tagdíj összege aktív kollégák részére **8000 Ft**, gyesen lévő / nyugdíjas / ifjúsági / társult tagjainknak **2400 Ft**. Tiszteleti tagjaink és a szenátus tagjai tagdíjmentességet élveznek.

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

Bízunk abban, hogy tagjaink között tudhatjuk!

Üdvözlettel:

*Prof. Szökő Éva elnök
Dr. Tábi Tamás főtitkár*

Kertész Éva

Gyógyszerészet, szenvedély kelettől nyugatig

Mühl Nándorné dr. Horváth Margit és dr. Varga Eszter története átszeli az országot nyugattól keletig, Lövőtől Pocsajig. A többgenerációs gyógyszerész családból származó Margitka és a minden családi előzmény nélkül gyógyszerésszé lett Eszter életét át- meg átszövi a gyógyszerészet iránti szenvedély. Ez az a találkozás, amikor nem számít az idő és a hely.



A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság alapításának 100. évfordulója alkalmából a sokszínű gyógyszerágazat ismert szereplőit kérdezzük a számukra legfontosabb feladatokról. A sok részletből így lesz teljes egészé a születésnap a torta, amely a Társaság elmúlt évszázadát és a jövő lehetőségeit jelképezi.

Dr. Mühl Nándorné

Nyolcvanévesen még legalább heti egyszer dolgozol a patikában. Nehéz elszakadni a munkától?

Több mint ötven évet úgy dolgoztam, volt, hogy reggeltől estig. És minden nap mentem. 2017 óta viszont akkor megyek, amikor tudom, hogy szükség van rám, amikor olyan feladatom van, amit én szeretnék megcsinálni. Talán egy vagy két hónap volt az, amikor olyan érzéseim voltak, hogy ó, hát mégiscsak be kellene menni a patikába. Aztán azáltal, hogy itthon elég sok feladatom van, és részt veszek különböző szervezetek munkájában, a hiányérzet elmúlt.

Vannak dolgok, amiket te tudsz a legjobban csinálni a csapatban?

Talán a teák, a teakeverékek. Valamikor gyógynövény- és drogismeretet tanítottam, és máig csodálattal tölt el, hogy a növényekben, amelyekkel úton-útfélen találkozunk, mi minden hatóanyag van. Bevallom, ha valami panaszom van, először azt nézem, gyógynövényekkel orvosolható-e.

Hogyan lettél gyógyszerész?

Messzire kell mennem a múltba, amikor erre a kérdésre válaszolok. Nagyapámnak, Horváth Kálmánnak Győr-Moson-Sopron megyében, Lövő községben volt patikája, a Segítő Mária Gyógyszertár. Édesapám, Horváth Dénes vette át tőle a stafétabotot 1940-ben. Nekem sosem volt más célom, mint folytatni a családi hivatást. Nagyapámtól és édesapámtól is azt tanultam, hogy nincs szebb küldetés, mint segíteni a betegeken és én ezt mindig szem előtt tartottam.



A híres „Margitka-féle” megfázás elleni gyógyteakeverék az alábbi füveket tartalmazza, a pontos arányokról a gyógyszerésznőt érdemes megkérdezni!

Hársfavrág: a lázas beteg izzadását segíti.

Kamilla: nyugtató, görcsoldó hatású és jó a gyulladások kezelésére.

Borsmenta: kiváló görcsoldó és étvágyjavító.

Édeskömény: görcsoldó.

Kakukkfű: csillapítja a köhögést.



Úgy tudom, hogy bár remek felvételit írtál, mégis kellett némi szerencse, hogy bekerülj az egyetemre.

Valóban, a felvételem százszázalékos volt, viszont négyesre érettségiztem, ebből kifolyólag az akkori pontszámot, ami ahhoz szükséges lett volna, hogy felvegyenek az egyetemre, nem tudtam elérni. Hiába fellebbeztem, visszautasítottak. Édesapám arra biztított, hogy sosem szabad feladni az álmainkat, így vettem egy nagy levegőt és írtam egy kérvényt az akkori egészségügyi miniszternek, Szabó Zoltánnak, aki helyt adott a kérésemnek. Tulajdonképpen ő vett fel engem.

Az egyetem után merre vezetett az utad?

Rögtön visszajöttem Sopronba, édesapához kerültem beosztott gyógyszerésznek az 5/19-es gyógyszerertárba, ami akkor a város legnagyobb patikája volt. Harmincévesen megpályáztam egy kis patika vezetését itt, Sopronban. A privatizálás után a Segítő Mária Gyógyszerertár nevet választottuk, tisztelettel adózva nagyapám emlékének.

Ötven év egy patikában sosem jelentett számodra monotonitást?

Sosem! Végeredményben az egész életünket szinte

a tára mögött töltjük, és ez azt is jelenti, hogy állandó jelleggel továbbképezzük magunkat. A betegek olyan patikába szeretnek járni, ahol körültekintő felvilágosítást kapnak, és bizalommal tudnak fordulni a gyógyszerészekhez. Ez az 50 év abból a szempontból is nagy előnyt jelent, hogy ismerem a környék lakóit generációk óta. Előfordult, hogy bejött az anyuka, és mondta, hogy „jaj, Istenem, állandóan köhög ez a gyerek”, és felhívtam a figyelmet, hogy minél hamarabb forduljon orvoshoz, mert a nagymama asztmás volt.

Mi köt téged a Magyar Gyógyszerésztudományi Társasághoz?

Dr. Varga Eszter

Országos hírű tudományos sikereket értél el már egyetemistaként, majd a Nemzet Fiatal Tehetségeiért ösztöndíjas voltál, és most egy Debrecenhez közeli település, Pocsaj gyógyszerétárt vezetted a férjeddal együtt. Miért erre a lehetőségre esett a választásod?

Gyógyszerész diplomával rengeteg irányba el lehet indulni. Habár valóban sok szép eredményt értem el a kutatásaimmal, én már az egyetem alatt tudtam, hogy közfoglalmú gyógyszerésztárban szeretnék dolgozni. Az életem szerencsésen alakult, mert gyógyszerész férjemmel közösen tudjuk megvalósítani az álmunkat. Egy igen izgalmas, a gyógyszerészek számára kihívásokkal terhelt időszakban, 2020-ban, a pandémia idején vettük át a Fagyöngy Gyógyszertár vezetését Pocsajon, azóta lett még egy patikánk, valamint sikeresen üzemeltetjük a pocsaji patikához tartozó két fiókgyógyszertárat is.

Milyen nyomokat hagyott benned, a munkádban a pandémia?

A Covid-19 mély nyomokat hagyott az egészségügyön, a gyógyszerészen, és azt hiszem, mindannyiunk nevében mondhatom, hogy rengeteget tanultunk belőle. A korábbi évekhez képest még nagyobb intenzitással, még komplexebb módon láttuk el a munkánkat, hiszen sok településen a patikák jelentették az egyetlen biztos pontot, ahol a beteg személyesen is találkozhatott az egészségügyi szakemberrel. Talán sokan akkor jöttek rá, hogy a gyógyszerésztárban a gyógyszereken túl fontos egészségügyi információkat is kapnak. Márpedig ma, amikor az egészséggel kapcsolatos információ szinte rázúdul az emberre, egyre nagyobb szükség van azokra a helyekre, szakemberekre, akikben bízni lehet.

A gyógyszerésztárak vásárlásával közel egy időben szüle-

Ebben is jó példa volt előttem édesapám, aki 1935-ben lépett a Társaságba. Így, amikor 1968-ban végeztem, azonnal csatlakoztam. Büszke vagyok arra, hogy MGYT-tag vagyok!

Sok mindent csináltunk közösen, megalakítottam az ifjú gyógyszerészek klubját, amit a mai napig is vezetek. És ha valaki megkérdezi, hogy 80 évesen mégis miért te vezeted az ifjú gyógyszerészek klubját, hát bizony azt válaszolom, hogy van bennem lendület és örömmel adom át a tudásom a fiataloknak. Ebben a sok évtizedes tapasztalatban benne van a jelen és a múlt, mindaz, amit az őseimtől, nagyapámtól és édesapámtól kaptam.

tett meg a kisfiatok. Hogyan tudjátok összehangolni a munkát és a család életét?

Nem titkolom, úgy érzem, hogy sok tervezés és energia kell, hogy harmonikus családban éljünk, valamint a vállalkozásaink is sikeresen működjenek. Azt is megtapasztaltuk, hogy sok minden a hozzáálláson múlik. A betegek olyanok, akár a tükör, őszintén megmondják, hogy mennyire elégedettek a szolgáltatással. Nap mint nap számos pozitív visszajelzést kapunk, értékelik, hogy folyamatosan javul a települések gyógyszerellátása. A patikáink volt tulajdonosaival is megmaradt a jó kapcsolat, amit nagyra értékelünk, a tudásuk és a szimpátiájuk a mi munkánkat segítik.

A kis települések patikusaitól gyakran hallani a nehézségekről, munkaerőhiányról. Hogy van ez nálatok?

Nem panaszkodom, mi óvatosan álmodunk és eddig nem csalódtunk. A gyógyszerészek és az asszisztensek hiánya az országban szinte mindenhol súlyos gondot jelent. Ezen a téren a mi régióinkban is vannak ugyan nehézségek, de nálunk mostanra összeállt egy lelkes, szakmailag felkészült, fiatal csapat, és remélem, hogy ez így is marad sokáig.

Milyen kapcsolatot van a Magyar Gyógyszerésztudományi Társasággal?

2017-ben a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyen találkoztam a Társasággal és rögtön otthon éreztem magam ebben a szakmai műhelyben. Nagyon megtisztelő, hogy az MGYT Ifjúsági Bizottságában dolgozhatok és annak egyik alelnöke lehetek. A fiataloknak – és meggyőződésem, hogy mindenkinek – szüksége van az inspiráló közegre, ahol választ kaphatunk a kérdéseinkre és segítő kollégákra, jó barátokra találunk.

Biró Krisztina¹, Ujhelyi Zoltán², Schlammadinger Ágota³, Rázsó Katalin³, Buchholcz Gyula¹, Boda Zoltán³

Antitrombin-III-deficites gravidák – kezelési lehetőségek

A terhesség a vénás thromboembolia független rizikófaktor. Amennyiben ehhez a megváltozott állapothoz még anyai antitrombin-III-deficit is társul, úgy a thromboemboliás események kockázata hatszorosára emelkedik, és a magzatvesztés esélye fokozódik. Eseteink bemutatása is bizonyítja, hogy a megfelelő terápiával a terhesség a magzat és az anya veszélyeztetése nélkül kihordható.

Kulcsszavak: antitrombin-III-deficit, thromboemboliás esemény, antitrombin-III-terápia, LMWH

Antithrombin III-deficient pregnancies – treatment options

Pregnancy is an independent risk factor for venous thromboembolism. When this altered state is combined with maternal antithrombin III deficiency, the risk of thromboembolic events increases sixfold and the risk of fetal loss is increased. Our case presentation demonstrates that with appropriate therapy, pregnancy can be carried to term without risk to the foetus or mother.

Keywords: antithrombin III deficiency, thromboembolic event, antithrombin III therapy, LMWH

A terhesség a vénás thromboembolia független rizikófaktor. Élettani körülmények között terhesség során a haemostasisban bekövetkező változások számos véralvadási faktor emelkedett szintjét, a természetes antikoagulánsok aktivitásának csökkenését és a fibrinolyticus rendszer csökkent működését eredményezik [1]. Amennyiben ehhez a megváltozott állapothoz még anyai antitrombin-III-deficit is társul, úgy a thromboemboliás események kockázata hatszorosára emelkedik, és a magzatvesztés esélye fokozódik [2]. Antitrombin-III-deficit hordozása esetén a terhességben észlelt vénás thromboemboliás esemény rizikója szignifikánsan magasabb a többi thrombophiliához képest. Ilyenkor az antikoaguláns rendszer aktivitása csökken, ami a méhlepényi keringés romlásához és kedvezőtlen terhességi kimenetelhez vezethet [1]. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet „B” részleg betegeinek – az alábbiakban részletezett – esettanulmányai közül kettőnek az anamnézisében a terhességek spontán vetéléssel végződtek 6–8 hetes korban, a másik két esetben vénás thromboemboliás esemény volt jelen a családi anamnézisben. A laboreredmények minden esetben antitrombin-III-deficitet igazoltak. A betegek alacsony molekulású heparin (low-molecular-weight heparin, LMWH) profilaxis mellett folyamatosan antitrombin-III-terápiában részesültek.

TERHESSÉG ALATTI THROMBOEMBOLIÁS ESEMÉNYEK LEHETSÉGES OKAI

Az antifoszfolipid szindróma (AFS) olyan betegség, amelyet klinikailag vénás és/vagy artéri-

ás thrombosisok és/vagy habituális abortusz jelleméz. Ilyenkor megfelelő antikoagulációs védelem (heparin) nélkül nincs remény a terhesség sikeres kihordására [3]. Foszfolipid bőven található az anyai placentában is, ezek közül az annexin-V antikoaguláns tulajdonságú. Jelenléte védi a placéntát a lokális thrombusképződéstől. A foszfolipidellenes antitestek képesek kötődni a placenta annexin-V-jéhez, megszüntetve annak antikoaguláns aktivitását. A placentában ekkor microthrombusok jelennek meg, amelynek következménye az intrauterin elhalás, majd vetélés [4]. Szűrése lupus anticoagulans, kardiopilin- és B2GP1 ellenes antitest vizsgálatokkal történik. AFS-es anya esetében csak az antikoaguláns-terápiától várható eredmény [1].

A műbillentyűs anyák terhessége is komoly rizikótényező. A terápiát tekintve direkt hatású orális antikoaguláns (direct oral anticoagulants, DOAC) kontraindikált [2], a kumarinok szintén kontraindikáltak terhességben, ezért az előbbieket LMWH-ra kell cserélni. Anti-FXa-meghatározás mindenképpen szükséges. A beteg akkor tekinthető jól beállított-nak, ha az LMWH beadását követően 4 órával mért anti-FXa-szint 0,5-1,2 NE/ml közötti, és 12 órával az LMWH injekció után pedig 0,3-0,5 NE/ml [1, 2].

A familiáris thrombophiliás betegek thrombosisáért leggyakrabban az FV-Leiden-mutáció, a FIIIG20210A-mutáció (protrombin polimorfizmus), valamint az antitrombin-III, és a protein-C, protein-S deficit a felelős [1].

Azonban a legnagyobb rizikót olyan thrombophiliás terhesekben észlelték, akikben antitrombin-III-deficitet, vagy kombinált defektust tapasztaltak



Biró Krisztina 2014-ben végzett a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. A diploma megszerzését követően a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Egyetemi Gyógyszertárának gyógyszer-technológiai részlegén kezdte gyógyszerészeti pályafutását. Néhány hónap magisztrális gyógyszerkészítés után a gyógyszergazdálkodási- és információs részlegre került. 2018 áprilisában kórházi-klinikai szakvizsgát szerzett. Jelenleg az Egyetemi Gyógyszertár gyógyszergazdálkodási- és információs részlegének részlegvezetői, valamint főgyógyszerész-helyettesi feladatait látja el.

– ahogyan ezt a közleményben bemutatott esetek is alátámasztják –, ilyen esetekben jelentősen növekedt a foetus elvesztésének veszélye [5].

A VELESZÜLETETT ANTITROMBIN-III-DEFICIT ÉS A TERHESSÉG

Az antitrombin-III (AT-III) egy 58,2 kDa-os, a máj által előállított szerinproteáz-inhibitor. A humán antitrombin gén (SERPINC1) az 1. kromoszóma rövid karján (q23–25) helyezkedik el. Szerkezetiileg két specifikus kötőhellyel rendelkezik, a reaktív proteázok kötőhelye („reactive site”, RS), illetve a heparinkötőhely („heparin-binding site”, HBS). Legfőbb hatása a trombin és a Xa faktor gátlása, illetve szintén inhibitoros aktivitású a XIIa, XIa, és a IXa faktorokra is. Félélettideje 2,4 nap [6]. Aktivitását a heparin jelenléte nagymértékben fokozza. Az antitrombin-III-deficitnek két ismert típusa van: I. típus (mennyiségi), amely csökkent szintézist vagy szekréciós zavart jelent [7]. Ebben az esetben a betegek kizárólag heretozigóták, mivel a homozigóta forma az élettel összeegyeztethetetlen. Az I-es típus genetikai hátterét leginkább rövid deletiók, és insertiók jelentik. A II. típus (minőségi) esetében, amelyet csökkent aktivitású diszfunkcionális protein jellemez, a normál antigénszint mellett csökkent aktivitás tapasztalható. A II-es típusú antitrombin-deficit legtöbbször a reaktív domént (RS) vagy a heparinkötő domént (HBS) érinti egy bázispár szubsztitúciójának következményeképpen. A reaktív domént befolyásoló mutációk két régióra lokalizálódnak, a heparinkötő domént érintő missense-mutációk több aminosavat is érinthetnek, amelyek közül a Leu99 (AT Budapest 3) emelendő ki. Az antitrombin Budapest 3 mutációt (p.Leu99Phe) legelőször magyar kutatók,

dr. Sas Géza és munkatársai írták le [7]. A csökkent heparinaffinitást a 99. pozícióban lévő leucin fenilalaninra történő cseréje okozza, amely az antitrombin allosztérikus változását hozza létre, azt eredményezve, hogy kevesebb mennyiségű pozitív töltés kerül a heparinkötő hely régiójába. A Budapest 3 mutációt illetően az összes ezen mutációval rendelkező beteg dél-kelet-európai származású [2].

A veleszületett antitrombin-III-deficit ritka autoszomális dominánsan öröklődő rendellenesség [2]. Antitrombinhiányos terhesség során mind az anya, mind a magzat veszélyeztetett. A veleszületett thrombosishajlam és a késői magzati komplikációk (magzati elhalás, praeclampsia, intrauterin növekedés elmaradása, placenta leválás) összefüggése egyértelműen kimondható, a korai vetélésekkel való összefüggés azonban jelenleg kevésbé megalapozott. A vénás thromboembolia kockázata legnagyobb az I-es típusú, és homozigóta II-es típusú heparinkötő helyet (AT Budapest 3) érintő mutációknál. A terhességi komplikációk legtöbbször a homozigóta II-es típusú heparinkötő helyet (AT Budapest 3) érintő mutációknál fordulnak elő [8].

A következőkben bemutatott thrombophiliás gravidák eseteinek hátterében antitrombin-III-deficit volt kimutatható, ezért a terhességek alatt LMWH profilaxis és AT-III-pótlás volt szükséges.

ESETBEMUTATÁS

Első eset

Két alkalommal spontán terhességen átesett 29 éves nőbeteg. Mindkét terhesség spontán abortusszal végződött a terhesség 6–8. hetében. Élő gyermeke nincs. Családi anamnézis vonatkozásában az anyai nagymamájának volt thrombosisa. A beteg vérzékenységről, vagy egyéb vénás thromboemboliás eseményről nem tudott. Az első két terhesség során semmilyen antithromboticus terápiában nem részesült.

Laboratóriumi vizsgálati eredmények: antitrombin-III-aktivitás 53% (kontroll: 80–120%), antitrombin-III-antigén szintje 0,282 g/l (kontroll: 0,19–0,31 g/l). Progresszív antitrombin-III-szint: 90% (kontroll: 80–120%). A thrombophiliára hajlamosító vizsgálatok során a protein-C és protein-S-aktivitás a normáltartományon belül voltak. Az V. faktor Leiden-mutációja nem volt kimutatható. Az antifoszfolipid szindróma laboratóriumi kritériumai nem álltak fenn. A genetikai vizsgálat során az antitrombin gén

direkt szekvenálásával antitrombin Budapest 3 mutáció igazolódott.

A vizsgálati eredmények alapján antitrombin-III-deficit igazolódott. A normáltartományban lévő antitrombin-III-antigén-szint esetén nem zárható ki a II. típusú antitrombin-III-deficit jelenléte. A II. típusú antitrombin-III-deficit sokkal gyakoribb az I-es típusnál, ezért, ha csak az antigénmeghatározást vennénk figyelembe, számottevő antitrombin-III-deficit maradna felderítetlenül [2]. Az antitrombin-aktivitása a heparin jelenlétében végzett tesztben csökkent, a heparin hiányában végzett úgynevezett progresszív tesztben normáleredményt adott. Ez az eredmény is a II-es típusú (heparinkötés zavarával járó) antitrombin-III-deficitet igazolta.

A beteg harmadik terhessége során a fenti paramétereket figyelembe véve napi 2×6000 NE subcutan enoxaparininjekciót és heti 2×3000 NE antitrombin-III-faktor-koncentrátumot kapott. A várandósság alatti folyamatos kontroll és terápia mellett a terhesség 40. hetében élő egészséges fiúgyermeket hozott a világra.

Második eset

Tíz alkalommal spontán terhességen átesett 30 éves nőbeteg. A terhességek minden esetben spontán abortusszal végződtek a terhesség 6–8. hetében. Öt évvel korábban egészséges kisfia született. Családi anamnézisében thromboembolia nem ismert. A tizenegyedik terhessége során kezdődött el kivizsgálása thrombophilia irányába. Ekkor a nőgyógyászati ultrahang felvételi eredménye szerint a petezsák körül vékony sávban haematoma volt észlelhető. A terhesség a kilencedik hétben ismét vetéléssel végződött, ekkor napi 6000 NE enoxaparininterápiában részesült, amely mellett a beteg anti-FXa-szintje 0,02 NE/ml volt.

A vizsgálati eredmények alapján II-es típusú antitrombin-III-deficit igazolódott. Az antitrombin-III-aktivitás 54–56% volt (kontroll: 80–120%), antitrombin-III antigén szintje 0,262 g/l (kontroll: 0,19–0,31 g/l), progresszív antitrombin-III-szint: 86% (kontroll: 80–120%). A thrombophiliára hajlamosító vizsgálatok során a protein-C- és protein-S-aktivitás a normáltartományon belül voltak. A FV Leiden-mutáció nem volt kimutatható. Az antifoszfolipid szindróma laboratóriumi kritériumai nem álltak fenn. A genetikai vizsgálat során az antitrombin gén direkt szekvenálásával antitrombin Budapest 3 mutáció igazolódott.

A későbbiekben a beteg otthonában végzett pozitív terhességi tesztje miatt sürgősséggel jelentkezett a szakrendelésen. A tizenkettedik terhességet a nőgyógyászati vizsgálat is igazolta. A korábban ismert antitrombin-III-deficit miatt napi 2×8000 NE enoxaparin és heti 2×2000 NE antitrombin-III-terápia indult. A várandósság alatti folyamatos kontroll és terápia mellett a terhesség 38. hetében élő egészséges leánygyermeket hozott világra.

Harmadik eset

Egy élő egészséges gyermek édesanyja. Családi anamnézise szerint apai nagyanyjának volt thrombosisa. Az első szülést követő hét éven belül két alkalommal teherbe esett, de a kismama a terhesség megszakítása mellett döntött mindkét esetben. Egy hónappal az első terhessége után, a szülést követően mélyvéna-thrombosisa és tüdőemboliája volt.

Az első terhességét követő vizsgálatok szerint ismert I-es típusú antitrombin-III-deficit állt fent. Az antitrombin-III genetikai vizsgálata Budapest 3 mutációnak felelt meg. A FV Leiden-mutációra nézve vad genotípusú volt. A szülést és a szoptatást követően napi egyszer 15 mg rivaroxabant szedett. Laboratóriumi eredményei az alábbi értékeket mutatták: antitrombin-III-aktivitás: 62% (kontroll: 80–120%), antitrombin-III antigén szintje 0,247 g/l (kontroll: 0,19–0,31 g/l). Progresszív antitrombin-III-szint: 97% (kontroll: 80–120%).

Negyedik terhessége ötödik hetében a napi egyszeri 15 mg rivaroxabant napi egyszeri 6000 NE enoxaparin váltotta fel. A hematológiai szakrendelésen 30. hetes gravidaként jelentkezett. A subcutan terápia melletti X-es faktor gátlási teszt eredménye 0,08 NE/ml (terápiás tartomány: 0,3–0,7 NE/ml) volt, amely kifejezetten alacsony érték. A napi egyszeri 6000 NE enoxaparin ezért napi kétszer 6000 NE-re módosult, kiegészítve heti kétszer 1000 NE antitrombin-III-mal. A módosított terápia ellenére a X-es faktor gátlási teszt eredménye ismét a terápiás tartomány alatt maradt, ezért az antitrombin-III-faktor koncentrátum mennyisége heti kétszeri 2000 NE-re módosult a napi kétszeri 6000 NE subcutan enoxaparin mellett. A várandósság alatti folyamatos kontroll és terápia mellett a terhesség 38. hetében élő egészséges fiúgyermeket hozott világra. A szülést követően az eddigi antikoaguláns terápiát a warfarin váltotta fel fokozatosan, rendszeres INR-kontroll mellett.



I. táblázat Antitrombin-III-deficit esetek klinikai megjelenése				
Esetszám	1.	2.	3.	4.
Életkor	29 év	30 év	29 év	28 év
VTE a családi anamnézisben	Anyai nagyanyjának volt thrombosisa.	nincs	apai nagyanyjának volt thrombosisa	Édesanyjának Covid-19 betegség után pulmonalis embolia. Édesanyja és nagyanyja is AT-III-defektusban szenvednek.
Egyéb ismert thromboemboliás esemény?	nem	nem	az első szülés után egy hónappal bal alsó végtagi MVT és tüdőembolia	nem
Élő gyermeke van-e?	nem	igen	igen	nem
Abortuszok száma	2	10	2 abortus arteficialis	0
Abortusz időpontja	6–8. terhességi hét	6–8. terhességi hét	–	–
Lupus anticoagulans	laboratóriumi kritériumai nem állnak fenn	laboratóriumi kritériumai nem állnak fenn	laboratóriumi kritériumai nem állnak fenn	laboratóriumi kritériumai nem állnak fenn
FV Leiden-mutációja	vad típus	vad típus	vad típus	heterozigóta
Protein-C, protein-S deficit	aktivitás a referenciatartományon belül	aktivitás a referenciatartományon belül	aktivitás a referenciatartományon belül	aktivitás a referenciatartományon belül
AT III-deficit genetikai háttér	antitrombin Budapest 3 mutáció	antitrombin Budapest 3 mutáció	antitrombin Budapest 3 mutáció	antitrombin Budapest 3 mutáció
AT III-deficit típusa	II-es típus	II-es típus	II-es típus	II-es típus
AT aktivitás szintje (%)	53%	54–56%	62%	44%
LMWH terápia	napi 2 × 6000 NE	napi 2 × 8000 NE	napi 2 × 6000 NE	napi 2 × 6000 NE
Antitrombin-III-terápia	heti 2 × 3000 NE	heti 2 × 2000 NE	heti 2 × 2000 NE	heti 3 × 3000 NE
Terápia melletti terhesség kimenetele	élő fiúgyermek	élő leánygyermek	élő fiúgyermek	élő fiúgyermek

Negyedik eset

Első spontán terhessége 15. hetében járó 28 éves FV Leiden heterozigóta nőbeteg, akinek családi anamnézisében több családtag is érintett volt thromboemboliás esemény kapcsán. Édesanyját COVID-19-fertőzés után pulmonalis emboliával, nagyanyját mélyvéna thrombosisal kezelték. Mindkét családtag esetében ismert az antitrombin-III-deficit. Profilaktikusan napi 4000 NE enoxaparin indult.

Laboratóriumi eredményei az alábbi értékeket mutatták: antitrombin-III-aktivitás: 44% (kontroll: 80–120%), antitrombin-III-antigén szintje 0,207 g/l (kontroll: 0,19–0,31g/l). Progresszív antitrombin-III-szint: 76% (kontroll: 80–120%). X-es faktor gátlási teszt eredménye 0,07 NE/ml ((profilaktus tartomány 0,3-0,5 NE/ml).) Az anti-FXa-érték alapján az enoxaparin dózisát napi kétszeri 6000 NE-re volt szükséges megemelni.

A továbbiakban terhessége zavartalan volt, és a X-es faktor gátlási teszt eredménye is rendeződött.

Tekintettel ismert pozitív családi anamnézisére, igazolt antitrombin-III-deficitjére, illetve FV-Leiden-mutációjára az enoxaparin-terápiája heti 3 × 3000 NE antitrombin-III-mal került kiegészítésre. Ezt követően a terhessége végig zavartalan volt és egészséges fiúgyermek született.

ÖSSZEFOGLALÁS

Minden olyan gyermekvállalás előtt álló nő esetében, ahol a családi anamnézis felveti a thrombózishajlam lehetőségét szükséges lenne egy kivizsgálás vénás thromboemboliás kockázatra vonatkozóan a terhességet megelőzően, vagy a terhesség korai szakaszában, tekintettel a terhesség alatti haemostasis-változásokra [9]. Az antitrombin-III-deficit esetegek terhessége magas rizikójúnak számít mind az anya, mind a magzat szempontjából, ezért a betegek szoros, legalább havonkénti követése elengedhetetlen és nélkülözhetetlen a hematológus és a terhesség követő nőgyógyász együttműködése. A legtöbb

nemzetközi irányelv szerint az LMWH-profilaxis minden antitrombin-III-deficites terhesség alatt végig javasolt, függetlenül attól, hogy a terhességet megelőzően volt-e, illetve a családi anamnézisében szerepel-e vénás thromboemboliás esemény vagy sem. Az LMWH-profilaxis kiegészítését antitrombin-III-faktor-koncentráttal antitrombin-deficites betegek esetében a nemzetközi irányelvek legtöbbször csak a szüléskor, illetve azt követően is javasolják, így magas rizikójú betegek, például akut vénás thromboemboliás események esetében [9]. Antitrombin-III-faktor-koncentrátum alkalmazása vonatkozásában tehát felmerül a kérdés, hogy ki-nek indokolt, milyen gyakran és milyen mennyiségben. Az **I. táblázatban** látható esettanulmányok szerinti négy nőbeteg esetében elmondható, hogy mindegyik esetben az antitrombin-III-terápia elengedhetetlennek bizonyult, kiemelve a második esetet, ahol a kismama a csak LMWH-profilaxis mellett tizenegyedik terhessége során is elvetélt. Összességében elmondható, hogy minden antitrombin-deficites kismama esetében individuális rizikófelmérés és terápia szükséges.

Irodalom

1. Boda Z. Familiáris thrombophilia és terhesség. Magyar Nőorvosok Lapja. 2011; 74: 7-11. — 2. Ilonczai P. Súlyos haemostasis zavarok kezelésének új szempontjai: anticoaguláns stratégia antithrombin deficités terhességben, gyulladásos bélbetegséghez társuló thromboembolia és szerzett haemophilia [PhD tézis]. [Debrecen]: Debreceni Egyetem; 2015. — 3. Boda Z, Schlammadinger Á és mtsai. Nagy dózísú kis molekulatömegű heparin-prophylaxis sikere antiphospholipid szindrómás terhesekben. Orvosi Hetilap. 2003; 144: 1131-34. — 4. Boda Z. Terhesség, thrombophilia, thromboembolia-profilaxis. In: Vénás thromboemboliák – antikoaguláns terápia. 2. jav. kiadás. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2014. 233-258. p. — 5. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet. 1996; 348: 913-916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)04125-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)04125-6) — 6. K. Bramham, A. Retter „et al”. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. Thromb Haemost. 2013;110: 550-559. <https://doi.org/10.1160/TH13-01-0077> — 7. Sas G. Az antithrombinképzés veleszületett zavarai. In: Thrombosis és vérzékenység. Budapest: Medicina Könyvkiadó. 2006. 90-96. p. — 8. M. Kovaca, G. Mitic, „et al”. The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. Thrombosis Research. 2019;173: 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.006> — 9. C.Hart, H. Rott, „et al”. Management of Antithrombin Deficiency in Pregnancy. Haemostaseologie. 2022;42: 320-329. <https://doi.org/10.1055/a-1841-0399>

¹Debreceni Egyetem Klinikai Központ Egyetemi Gyógyszertár,

²Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológia Tanszék,

³Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet,

Hematológia Tanszék, Hemosztázis Osztály

Levelező szerző: biro.krisztina@med.unideb.hu

KERESSE FEL FACEBOOK-OLDALUNKAT!




TUDOMÁNY • ÉRTÉK • HAGYOMÁNY

CONGRESSUS PHARMACEUTICUS HUNGARICUS XVII. and EUFEPS ANNUAL MEETING 2024

Debrecen – 2024. május 23-25.

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

Szabadon választható továbbképzés gyógyszerészek számára



Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

e-learning - 2024



Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság



Duda Ernő, Varga László

Rekombináns fehérjék II. Monoklonális ellenanyagok II.

A rekombináció az a jelenség, amikor a DNS szakaszai kicserélődnek, így új tulajdonságokat kódoló gének keletkeznek. Az emberi immunrendszer is képes néhány génszakaszból különböző antigéneket felismerő receptorok millióit kódoló géneket előállítani. A cikksorozat második része bemutatja az antigén kiváltotta sejtes toxicitás (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), és -fagocitózis (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), illetve a komplementfüggő citotoxicitás (complement-dependent cytotoxicity, CDC) jelenségét és törzskönyvezett gyógyszerek példáján keresztül közel hozza a mindennapi gyógyszerészeti rutinhoz a monoklonális ellenanyagok, antitest-gyógyszer konjugátumok (antibody drug conjugates, ADC) és bispecifikus T-sejt-antitestek (Bi-specific T-cell engagers, BITE) világát.

Kulcsszavak: rekombináns fehérjék, géntechnikai eljárással előállított gyógyszerek, ADC, BITE

Recombinant proteins II. Monoclonal antibodies II.

Recombination is the phenomenon where stretches of DNA are exchanged to create genes that code for new traits. The human immune system is also able to produce genes encoding millions of receptors that recognise different antigens from a few gene sequences. The second part of the second article describes the Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and phagocytosis (ADCP), respectively. Complement-dependent cytotoxicity (CDC) brings the world of monoclonal antibodies, antibody drug conjugates (ADC) and bi-specific T-cell engagers (BITE) closer to everyday pharmaceutical routine through the example of registered drugs.

Keywords: recombinant proteins, genetically engineered drugs, ADC, BITE

EFFEKTOR FUNKCIÓK

Az ellenanyagok egyik feladata az élő szervezetben a kórokozók „megjelölése” (ezt opszonizációnak nevezzük). A kórokozók felszínéhez kötődött antitest-molekulák elősegítik a fagocitózist, a falósejtek könnyebben felismerik, bekebelezik és elpusztítják a megjelölt kórokozókat. Ebben a folyamatban meghatározó szerepe van a konstans résznek, a falósejtek ugyanis Fc-receptorokkal (FcR) rendelkeznek, ezekkel ismerik fel a kórokozóból és ellenanyagokból álló immunkomplexeket. A különböző izotípusú antitestek Fc-részét eltérő Fc-receptorok ismerik fel, különböző immunsejteken (és a vérlemezkéken). Ráadásul az egyes Fc-receptorok aktiváló, vagy éppen gátló hatást váltanak ki az illető sejt működésére. (Az IgA-kat az FcR α , az IgG-ket az ötféle FcR γ , az IgE-t két FcR ϵ ismeri fel, az FcR α/μ mind az IgM-et, mind az IgG-ket képes kötni.)

Amíg az IgG- és IgM-izotípusú ellenanyagok Fc részét a falósejtek, az IgE állandó részét az eozinofilek és bazofilek, hízósejtek és az epidermalis Langerhans-sejtek ismerik fel. Az Fc domének effektor funkcióinak ismeretében optimalizálható, hogy a monoklonális ellenanyagunk milyen Fc-szakasszal rendelkezzen (3. box). A sejtek felszínén található antigéneket (például tumor markereket) felismerő IgG

(és IgM) molekulák effektor funkciói közül kiemelkedő jelentőségű az antigén kiváltotta sejtes toxicitás (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), és -fagocitózis (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), illetve a komplementfüggő citotoxicitás (complement-dependent cytotoxicity, CDC) [1]. Még az Fc szakasz glikozilációjának is jelentősége lehet, hiszen ismert, hogy a végálló fukozmolekulával rendelkező IgG-k inkább gyulladásgátló hatásúak, addig a fukozilálatlan variánsok erősen gyulladáskeltő hatásúak. Az immunglobulin mRNS-ről természetesen nem csak a hibridómasejtek képesek ellenanyagot termelni, más, ipari szempontból előnyös sejtekbe is bejuttatható az antitest génje – ezáltal például a glikoziláció módja is befolyásolható. Az immunglobulin molekulák termelésére különféle állati sejteken kívül a genetikailag módosított növények (például dohány) is alkalmasak [2], ami lehetőséget ad az olcsó, tömeges, akár szántóföldi termelésre is.

Van még egy Fc-receptor, amely szerepet játszik az IgG-molekulák anyagból magzatba történő exportjában, ezt neonatalis FcR-nak nevezik. Ám sokféle sejtben előfordul és más fontos szerepe is van: szabályozza az immunglobulinok szintjét a keringésben. Ha olyan ellenanyagot tudunk előállítani, amely jobban kapcsolódik e receptorhoz, növelni tudjuk annak keringési idejét, ritkábban szükséges alkalmazni.



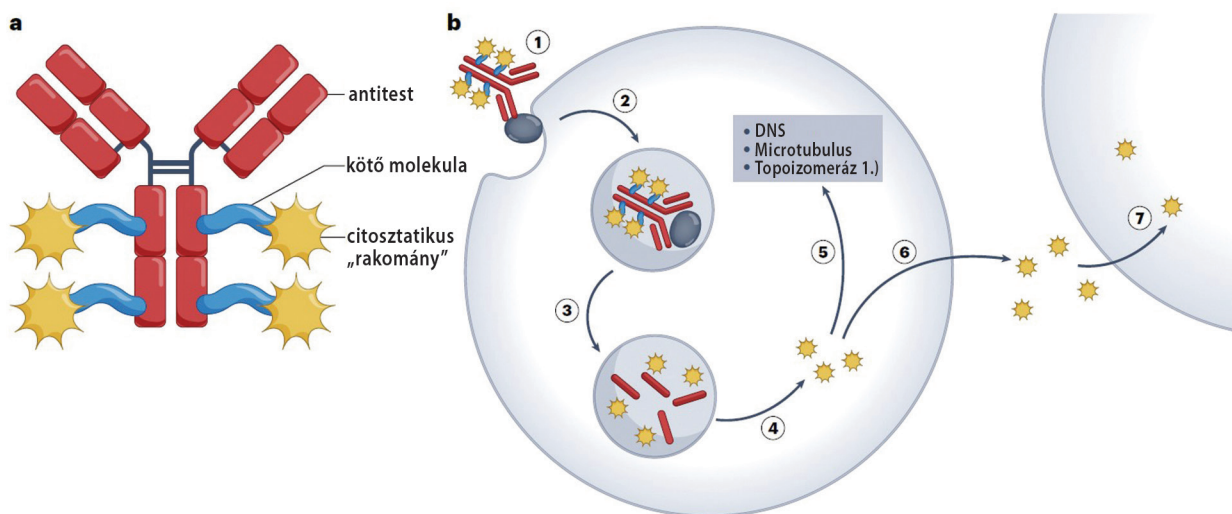
Duda Ernő professor emeritus, az MTA doktora, az SZTE Orvosi Biológiai Intézet korábbi vezetője. A Budapesti Orvosegyetem (ma Semmelweis Egyetem) Straub F. Brunó által vezetett Orvosi Vegytani Intézetében doktorált, alapító tagja volt a Szegedi Biológiai Kutatóközpontnak, ahol négy évtizedet töltött, de dolgozott az Egyesült Államokban, Kanadában, Franciaországban, Japánban és az SZTE Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézetében. Oktatott az SZTE-n kívül az ELTE TTK-n, a Műegyetemen, Angers-ban, Csíkszeredán, Marosvásárhelyen és Kolozsvárott.

A leggyakrabban használt antitestek az IgG1 al-típusba tartoznak, amelyek jól kötődnek az Fc γ receptorokhoz, hatásosan váltják ki az ADCC-t és a CDC-t. Az IgG2 altípus hajlamos dimerek és aggregátumok képzésére, az IgG3 pedig nagyon rövid, 7 napos felezési ideje miatt kevésbé használható. Az IgG4 ugyan jól indukálja a fagocitózist (ADCP), de különösen dinamikus molekulatípus, gyakran képes Fab-cserére (!), ami a reprodukálhatóságot nagyon komplikálja.

Az ellenanyagok indirekt hatásai közé tartoznak

azok a hatások is, amelyeket a hozzájuk konjugált toxinok, hatóanyagok, citokinek, vagy radioaktív vegyületek váltanak ki. Az *immunkonjugátumok* mind diagnosztikai, mind terápiás célra felhasználhatók, előnyük a szabad hatóanyagokkal szemben, hogy kivételes pontossággal célba juttathatók, amelyek megvalósították *Paul Ehrlich* száz évvel ezelőtti „magic bullet” koncepcióját [3–6].

Az ideális antigéntoxikus vegyület komplexek olyan kötésben tartalmazza a hatóanyagot, amely a keringésben stabil marad, a konjugátumnak nincs kölcsönhatása más sejtípusokkal, nagy affinitással ismeri fel a célt és a mérge csak az adott sejtekben, vagy azok közvetlen közelében szabadul fel. Célmolekulaként azok a jó antigének, amelyek a sejt felszínén helyezkednek el, kifejeződésük csak a célsejtekre jellemző, vagy ott nagyságrendekkel magasabb, mint az egészséges sejtekben. Például a HER2-receptor szintje egyes tumorokban százszorosára emelkedik, jó alapot biztosítva az *ado-trastuzumab emtansine*, *fam-trastuzumab deruxtecan* és a *disitamab vedotin* alkalmazására [7]. Az első konjugátumok egyike a 2000-ben jóváhagyott Mylotarg (*gemtuzumab ozogamycin*) volt, amely a CD33 antigént ismerte fel. A toxikus



1. ábra Az antitest-gyógyszer konjugátum általános szerkezete és hatásmechanizmusa (Dumontet közleménye alapján)

A citotoxicitáshoz szükséges egymást követő lépések:

- (1) a célzott antigénhez való kötődés;
- (2) az ADC-antigén komplex internalizációja;
- (3) az antitest rész lizoszomális lebontása;
- (4) a „rakomány” felszabadulása a citoplazmán belül;
- (5) kölcsönhatás az intracelluláris célponttal;
- (6) a citotoxikum (rakomány) egy része felszabadulhat az extracelluláris környezetbe;
- (7) a szomszédos sejtek felvehetik, ez a folyamat az ún. bystander-effektus.

Irodalom az ábrához: Dumontet, C., Reichert, J.M., Senter, P.D. et al. Antibody–drug conjugates come of age in oncology. *Nat Rev Drug Discov* 22, 641–661 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00709-2>



calicheamicin csak a konjugátum endocitózisa után, a lizoszómák savanyú közegében szabadult fel, kizárólag a targetsejtet pusztítva. Hasonlóképpen, a mikrotubulus gátló monometil auristatin E, ha CD30-ellenes antitesttel konjugálják – ez a *brentuximab vedotin* – csak a hematológiai tumorok sejtjeiben vált ki apoptózist [8]. Az antitest-gyógyszer konjugátum általános szerkezetét és hatásmechanizmusát az **1. ábra** szemlélteti. A daganatellenes ADC-k három kulcsfontosságú elemből állnak: egy monoklonális antitest-rész, amely a tumorsejt felszínén nagymennyiségben expresszálandó antigénhez kötődik; egy kovalens kötőmolekula rész vagy linker, amely biztosítja, hogy a citosztatikum nem szabadul fel idő előtt a szervezetben, csak a tumorsejtben; és egy citotoxikus molekula, (payload vagy „rakomány”) amely a tumorsejtek apoptózisát idézi elő a kulcskomponensek célba juttatásával. Törzskönyvezett és fejlesztés alatt álló antitest-gyógyszer konjugátumokat mutat be az **I. táblázat**.

A tumorsejtek fennmaradása, szaporodása nagyban függ a tumor mikro környezetében levő sejtektől, amelyek az immunszuppressziót biztosítják (myeloid sejtek, T_{reg} -sejtek), vagy a növekedési és érképző faktorokat termelik (sztrómasejtek, M2-makrofágok stb.). Újabban ezek a sejtek váltak célsejteké, mert nélkülük a tumorsejtek sebezhetőkké válnak, ráadásul – alacsony mutációs rátával rendelkező, egészséges sejtekként – a gyógyszerrezisztencia rezisztencia kialakulásának valószínűsége esetükben sokkal kisebb [9].

Az immuncitokinek ellenanyag molekulák és citokinek fúziójából származnak, lényegében a hatásos immunmoduláló citokinek célba juttatására születtek. Kezdetben főleg onkológiai felhasználás volt a cél [10], újabban azonban a krónikus gyulladásos betegségek, illetve az autoimmun rendellenességek kezelése vált céllá [11].

1. box Az emberi ellenanyagot termelő egerek előállításának első lépéseként egér embrionális őssejtekben célzott delécióval eltávolították az immunglobulin gének lokuszát (mindkét kromoszómán). Ezekből az őssejtekből kifejlődő egerek képtelenek voltak ellenanyagot termelni. Az emberi immunglobulin géneket, külön a könnyű lánc és a nehéz lánc génjeit, előbb az emberi genomból élesztő mesterséges kromoszómába klónozták, majd ezeket juttatták be egér embrionális őssejtekbe. Ezekből a sejtekből ismét egereket neveltek, majd a kétféle, genetikailag módosított egereket keresztezték. Az utódok közül lehetett kiválogatni azokat, amelyek csak emberi immunglobulin géneket hordoztak és immunizáláskor csak emberi ellenanyagokat termeltek.

ANTITESTSZÁRMAZÉKOK

Gyakran nincs szükség, vagy kimondottan káros az Fc jelenléte (nincs szükség effektor funkcióra). Ha csak az antigén kötő helyek neutralizáló hatására van szükség, mint például időskori makuladegeneráció esetében a VEGF érújdonképző hatásának kivédésére, felesleges a nagy molekulájú Avastin (*bevacizumab*) használata, jobb hatás érhető el a Lucentis (*ranibizumab*) alkalmazásával is (**2. box**). A gyártó szempontjából az is fontos, hogy makromolekulák esetében a tökéletes konformációjú termék előállítása és a minőségbiztosítás annál könnyebb, minél kisebb a molekula. Érthető, hogy ha lehet, nem a teljes ellenanyag, hanem annak csak egy fragmentjének az előállítására törekszenek a gyárak. Ráadásul, a kisebb, egyszerűbb molekulaszervezet sok esetben lehetőséget ad arra, hogy a terméket bakteriális rendszerekben termeltessek meg, ami a költségek drasztikusan csökkentését teszi lehetővé. További költségcsökkentést jelent az egészségügyben, hogy mindkét molekulának megjelentek a biohasonló készítményei, jelentős árcsökkenést biztosítva az originátor termékhez hasonlítva.

Sok, azonos epitópot tartalmazó antigének esetében jelentősen növeli a kölcsönhatás erősségét (az aviditást), hogy az Ig molekulában két (IgM esetén 10) antigén kötő hely áll rendelkezésre. De *egyetlen epitópot* hordozó antigének esetén nincs jelentősége a kötőhelyek számának, egyetlen Fab is hatásosan neutralizál. Ilyen esetekben lehet alkalmazni az antitestek antigént felismerő, variábilis fragmentjeit, illetve azok származékait [12].

2. box A Lucentis (*ranibizumab*) nem ellenanyag-molekula, annak csak egyik antigénfelismerő fragmentje (Fab). A VEGF-et nagy affinitással kötő monoklonális ellenanyag-nak a Genentech kutatói csak azt a két doménjét fejlesztették tovább, amely az antigén kötésért felelős. A kötés erősségét a CDR random mutagenézis módszerrel tudták fokozni. Az antigént felismerő ujjak, a CDR-szekvenciák mesterségesen létrehozott, véletlen mutánsai közül affinitás alapú szelekcióval kiválogatták azt (Fab Y0317), amelyik kivételesen erős antigén kötést tett lehetővé. Az új ellenanyag, a ranibizumab 6 aminosavban tér el a bevacizumab Fab szekvenciájától, ebből öt érinti az antigén kötőhelyet. A Lucentis, mint glikozilálatlan Fab, mindössze 48.39 kDa méretű, szemben az eredeti IgG1κ 149 kDa-jával. Egyszerűbb szerkezete miatt *E. coli* is képes megtermelni, nincs szükség emlős (CHO DP-12) sejtvonalra. Kisebb mérete miatt sokkal jobban penetrál a retinában, nagyobb affinitása miatt sokkal jobban kevesebb is elegendő belőle a VEGF hatástalanítására.

I. táblázat EMA-törzskönyvezett és fejlesztés alatt álló ADC gyógyszerek, indikációval

Hatóanyag	Védjegyzett név	Célzó mAb	Linker (kötő molekula)	Payload (citosztikus „rakomány”)	EMA törzskönyv	Indikáció
gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg 5 mg por, oldatos infúzióhoz	CD33	AcBut acil hidrazondiszulfid	Calicheamicin	2018	de novo CD33-pozitív akut myeloid leukaemia
brentuximab vedotin	Adcetris 50 mg por oldatos infúzióhoz	DC30	Valin–citrullin	Monomethyl aurastatin E	2012	CD30+ Hodgkin-lymphoma
trastuzumab emtansine	Kadcyla 160 mg por oldatos infúzióhoz	HER2	SMCC	DM1 α-Tubulin	2013	HER2+ emlőrák
inotuzumab ozogamicin	Besponsa A 1 mg por oldatos infúzióhoz	CD22	AcBut acil hidrazondiszulfid	Calicheamicin	2017	CD22+, B-sejtes, akut lymphoblasztos leukaemia
polatuzumab vedotin	Poliivy 140 mg por oldatos infúzióhoz	CD79b	Valin–citrullin	Monomethyl aurastatin E	2020	korábban nem kezelt diffúz nagy B-sejtes lymphoma
enfortumab vedotin	Padcev v 30 mg por oldatos infúzióhoz	Nectin-4	Valin–citrullin	Monomethyl aurastatin E	2022	metasztatikus hólyag carcinoma
trastuzumab deruxtecan	Enhertu 100 mg por oldatos infúzióhoz	HER2	Glycin–glycin– phenylalanin–glycin	DXd (topoizomeráz I inhibitor exatecan)	2021	metasztatikus és alacsony HER2 expresszálló emlőrák, HER2+ nem kis Sejtes tüdőrák, eosophagusadenoma
sacituzumab govitecan	Trodely 200 mg por oldatos infúzióhoz	TROP2	CL2A	Topoisomerase I inhibitor 7-ethyl- 10-hydroxycamptothecin (SN-38)	2021	metasztatikus tripla negatív emlőrák
belantamab mafodotin	Blenrep 100 mg por oldatos infúzióhoz	BCMA	mc	MMAF	2020	myeloma multiplex 4. vonal
tisotumab vedotin	Tivdak 40 mg por infúzióhoz	Tissue factor	Valin–citrullin	Monomethyl aurastatin E	–	metasztatikus vagy rekuráló cervixcarcinoma
loncastuximab tesirine	Zynlonta 10 mg por oldatos infúzióhoz	CD19	Valin–citrullin	PBD SG3199	2023	relabált / refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphoma
disitamab vedotin	Aidixi	HER2	Valin–citrullin	Monomethyl aurastatin E	–	metasztatikus vagy előrehaladott gyomorrák
moxetumomab pasudotox	Lumoxiti 1 mg por koncentrátum	CD22	mc-VC-PABC	Pseudomonas exotoxin A (PE38)	2017 (2021-ben visszavonták)	hajas sejtes leukaemia
cetuximab sarotalocan	Akalux iv. infúzió	EGFR	na.	IRDye700DX (szilikon-ftalocianin derivatív)	–	metasztatikus colorectalis carcinoma és squamosus sejtes fej-nyak rák
mirvetuximab soravtansine	Elahere 100 mg por infúzióhoz	FR	Sulfo-SPDB	DM4 Antitubulin	–	folát receptor+ ovárium, petevezeték vagy peritoneális karcinóma
trastuzumab duocarmazine	-	HER2	Valin–citrullin	Duocarmycin	–	HER2+ rekuráló, előrehaladott, metastatikus endometriumcarcinoma



Az scFv (*single-chain variable fragment*) egy monovalens antigénkötő molekula, amelyben a könnyű és a nehéz lánc variábilis láncait egy flexibilis linker (például GGGGS) köti össze. Az scFv mérete körülbelül 25 kDa, ami sokkal jobb tumor penetrációt tesz lehetővé, mint az antitest esetén tapasztaltak. Ráadásul, egyszerű szerkezete lehetővé teszi a bakteriális rendszerekben történő előállítását, drámaian csökkentve a produkciós költségeket. Az Fc hiányában persze sejt- és komplementfüggő hatásokra nem lehet számítani, de ez bizonyos alkalmazások esetében határozott előny. Azonban az scFv-k gyorsan kiürülnek a vesén keresztül, de stabilitásuk sem kielégítő, esetenként aggregálódnak és immunogénnek válnak. Ezért gyakran alkalmazzák a bivalens dimerjeiket (diabody, 55 kDa), trivalens trimerjeiket (triabody, 80 kDa), sőt tetramerjeiket (tetrabody 110 kDa) is [13]. Természetesen különféle antigének ellen termelt ellenanyagok scFv-i kombinálhatók és bi- vagy multispecifikus oligomerek is előállíthatók (ld. alább: BITE-k) [12].

A tevéfélék, illetve a porcos halak különleges ellenanyagaiban nehéz lánc variábilis doménje (VHH, vagy *nanobody*) a természetben fellelhető legkisebb antigén felismerő peptidlánc (körülbelül 15 kDa). Mivel jelentős szekvenciahomológiát mutat egyes emberi nehézlánc doménekkel, nem különösebben immunogén. A *nanobody* nagyon hidrofíll, kitűnően oldódik, nem aggregálódik, és kivételes stabilitást mutat akár extrém pH mellett, vagy széles hőmérsékleti tartományokban is. Ez utóbbi nagyon alkalmassá teszi terápiás célokra, mert szoba-, vagy testhőmérsékleten hónapokig megőrzi aktivitását. Ráadásul, a VHH molekula harmadik CDR hurka csaknem kétszer hosszabb, mint a más eredetű ellenanyagokban, így olyan antigének felismerésére is alkalmas, amelyek ellen más antitestek nem/nehezen kifejleszthetők [13].

A VHH (*nanobody*) alapú vegyületek főleg diagnosztikai célra, *in vivo* tumor követésre használatosak, PET (*positron emission tomography*) és SPECT (*single-photon emission computed tomography*) módszerrel. A ^{68}Ga -NOTA anti-HER₂ VHH már második fázisú klinikai kipróbálásban van emlőtumor betegek agyi metasztatizálásának kimutatására (NCT03331601). Már FDA (2019) és EMA (2018) engedélye is van az első VHH gyógyszernek. A Cablivi (*caplacizumab*), egy humanizált anti-von Willebrand *nanobody*, indikációja a felnőttekben kialakuló thromboticus trombocitopéniás purpura kezelése [14].

3. box Az antitestek direkt és indirekt hatásokkal rendelkeznek. A direkt hatás az antigénnel való kölcsönhatás eredménye, az indirekt az ellenanyagok „effektor funkcióiból” következik. Amikor az ellenanyag molekula megköti az antigént, elősegíti effektor immunsejtek kapcsolódását is az immunkomplexhez. A különböző immunsejtek eltérő jellegű receptorokkal rendelkeznek a különböző izotípusú antitestek Fc régiójának megkötésére. A természetes ölősejtek, monocyták, makrofágok például képesek kiváltani az antigénfüggő sejt citotoxicitást (ADCC), vagy a fagocitózist. (A rituximab, vagy a trastuzumab esetében *in vivo* klinikai bizonyíték is van a direkt és indirekt hatások együttes előfordulására.) Azok az ellenanyag-molekulák, amelyek szénhidrát oldalláncáról hiányzik a végálló fukóz, fokozott affinitással kötődnek az említett sejtípusok Fcγ1IIa receptorához. Ebben a galaktóznak van szerepe, amely így végálló pozícióba kerül. Ezt fel is lehet használni: enzimatis transzglikozilációval más ellenanyagok receptor-kötése is fokozható. Az antitestek további sejtpusztító indirekt hatása (CDC) a komplementrendszer aktiválásának eredménye, amely lizálni képes a sejtek membránját.

Korábban két (eltérő antigént felismerő receptort kódoló) hibridómasejt összeolvasztásával lehetett olyan sejteket előállítani, amelyek bispecifikus ellenanyagokat (is) termeltek: ezek egyik antigénkötő helye más célmolekulát ismert fel, mint a másik. Különböző monoklonálisokból protein engineering révén is elő lehet állítani bispecifikus ellenanyagokat, amelyek jelentősége folyamatosan nő, egyre újabb alkalmazásokat nyernek.

A bispecifikus antitestek jellegzetes képviselői a BITE néven ismert bispecifikus T-sejt-kapcsolók (*bispecific T cell engagers*). Ezek egyik kötőhelye a T-sejt-receptor CD3 alegységeit ismeri fel, a másik pedig az illető tumorsejt jellemző fehérjéjéhez kapcsolódik. A két sejt létrehozott kapcsolata aktiválja a T-sejtet, amely elpusztítja a malignus partnert [15]. A BITE-k egyik legkorábbi képviselője a Removab (*catumaxomab*) volt, a malignus ascites kezelésére. Ennek egyik fele egy patkány anti-CD3 IgG2b-ből származik, míg a másik egy egér anti-epithel-sejtadhéziós molekula (anti-EpCAM) IgG2a egyik fele. Működőképes Fc-darabja NK-sejtek, makrofágok és monocyták Fc receptorához kötődve fokozza a komplex tumorsejtellenes hatását [16]. Az EMA 2009-ben hagyta jóvá, de 2014 óta nem forgalmazzák, és 2017-ben visszavonták a törzskönyvét. Jelenleg három bispecifikus antitest van forgalomban: blinatumomab, mosunetuzumab, teclistamab.

Bispecifikus antitestekkel nem csak citotoxikus T-lymphocytákat lehet „ráuszítani” a daganatos sejtekre, hanem természetes ölősejteket (natural killer,

NK-sejtek), vagy makrofágokat is, amelyek szintén képesek a célsejtek elpusztítására [17, 18].

A tumormikrokörnyezet jelentősen képes gátolni a T-sejtek aktiválását és aktivitását. Ezen próbál segíteni egy *trispécifikus* antitest típus (a *crossover dual variable*, CODV). Ez kötni tudja mind a T-sejt-receptor CD3 alegységeit, mind a hematológiai tumorkra jellemző CD38 tumor antigént, de a CD28-at is, ami a T-sejtek optimális aktiválásához ko-szignál tud biztosítani. A CD3 és a CD28 által kiváltott egymást erősítő jel folyamatok a T-sejt tartós, hatásos működését biztosítják a tumor antigént hordozó sejtek rovására [19].

Enzimeket is célba lehet juttatni az ellenanyagok, vagy származékaik segítségével, amely enzimek ártalmatlan vegyületekből (pro-drug) erősen toxikus anyagokat tudnak előállítani például a tumorsejtek közvetlen közelében (ez az ADEPT, *antibody-directed enzyme prodrug therapy*) [20].

A JÖVŐ

A mesterséges intelligencia már eddig is olyan elképesztő eredményeket hozott a fehérjék kutatásában, ami minden képzeletet felülmúl – gondoljunk csak az AlphaFold programra, ami ezerszer több fehérje térbeli szerkezetét tudja feltárni, mint amennyit az elmúlt száz évben meg tudtunk határozni [21].

A DALL-E program azzal ejti bámulatba a laikus használókat, hogy szöveges leírásokat képes digitális képekké varázsolni. Egy új szoftver, az RFDiffusion most a viszontkutatók számára kínál elképesztő szolgáltatást: ha feltöltjük egy betegséggel összefüggésbe hozható sejtfelszíni receptor 3D modelljét, a program azonosítja annak a fehérjének a szerkezetét és aminosav sorrendjét, amely nagy valószínűséggel kapcsolódni tud az illető receptorhoz! A generált kandidátus molekulák pontossága vagy százszorosan haladja meg a korábbi módszerekkel kapottakat.

Ez a cikk számos példát hozott a kutatók kreativitására, hogy a természet nyújtotta ellenanyagokból, a fág technológia adta lehetőségekből milyen csodálatosan hatásos gyógyszereket tudtak előállítani. Ha ezt most felturbózzák a mesterséges intelligencia (artificial intelligence, AI) lenyűgöző képességeivel,

joggal bízhatunk abba, hogy egyre hatásosabb, egyre kevesebb mellékhatást mutató, egyre célzottabb gyógyszereket fogunk tudni előállítani, egyre olcsóbb technológiákkal. Jó lehet most ifjú gyógyszerfejlesztőnek lenni!

Irodalom

1. Golay, J. & Introna, M. Mechanism of action of therapeutic monoclonal antibodies: promises and pitfalls of in vitro and in vivo assays. *Arch. Biochem. Biophys.* 526, 146–153 (2012).
2. Hiatt, A., Cafferkey, R. & Bowdish, K. Production of antibodies in transgenic plants. *Nature* 342, 76–78 (1989). <https://doi.org/10.1038/342076a0>
3. Strebhardt, K. & Ullrich, A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat. Rev. Cancer* 8, 473–480 (2008).
4. Dovgan, I., Koniev, O., Kolodych, S. & Wagner, A. Antibody-oligonucleotide conjugates as therapeutic, imaging, and detection agents. *Bioconjug. Chem.* 30, 2483–2501 (2019).
5. Steiner, M. & Neri, D. Antibody-radiolabeled conjugates for cancer therapy: historical considerations and new trends. *Clin. Cancer Res.* 17, 6406–6416 (2011).
6. Kreitman, R. J. et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia* 32, 1768–1777 (2018).
7. Diamantis, N. & Banerji, U. Antibody-drug conjugates—an emerging class of cancer treatment. *Br. J. Cancer* 114, 362–367 (2016).
8. Norsworthy, K. J. et al. FDA approval summary: mylotarg for treatment of patients with relapsed or refractory CD33-positive acute myeloid leukemia. *Oncologist* 23, 1103 (2018)
9. Xiao, Y. & Yu, D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol. Ther.* 221, 107753 (2020)
10. Hess, C. et al. Emerging classes of armed antibody therapeutics against cancer. *MedChemComm.* 2014;5:408–431
11. Bootz, F. & Neri, D. Immunocytokines: a novel class of products for the treatment of chronic inflammation and autoimmune conditions. *Drug Discov Today* 21(1): 180–189. 2016.
12. Jin, S., Sun, Y., Liang, X. et al. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Sig Transduct Target Ther* 7, 39 (2022).
13. Todorovska, A., Roovers, RC, Dolezal, O. et al. Design and application of diabodies, triabodies and tetrabodies for cancer targeting. *J. Immunol. Methods* 248, 47–66 (2001).
14. Duggan, S. Caplacizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018; 78(15): 1639–1642.)
15. Goebeler, M. E. & Bargou, R. C. T cell-engaging therapies – BiTEs and beyond. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 17, 418–434 (2020)
16. Chelius, D, Ruf, P, Plösch, M et al. Structural and functional characterization of the trifunctional antibody catumaxomab. *MAbs*. 2010; 2(3): 309–319.)
17. Gleason, M. K. et al. CD16xCD33 bispecific killer cell engager (BiKE) activates NK cells against primary MDS and MDSC CD33+ targets. *Blood* 123, 3016–3026 (2014).
18. Li, B. et al. CD89-mediated recruitment of macrophages via a bispecific antibody enhances anti-tumor efficacy. *Oncoimmunology* 7, e1380142 (2017).
19. Wu, L., Seung, E., Xu, L. et al. Trispécifikus antitestek erősítik a tumor-irányított T sejtek receptor ko-stimulációját. *Nat Cancer* 1, 86–98 (2020).
20. Kenneth D Bagshawe KD. Antibody-directed enzyme prodrug therapy (ADEPT) for cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 6(10):1421–31. 2006)
21. Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A. et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 596, 583–589 (2021).

Rozsnyay Mátyás Emlékverseny – 2024



Tisztelt Fiatal Gyógyszerész Kollégák!

A Rozsnyay Mátyás Emlékversenynek 2024. május 10–12. között Budapest ad otthont.

A Rozsnyay Mátyás Emlékverseny célja továbbra is az, hogy a gyógyszerellátásban dolgozó fiatal gyógyszerészek szakmai munkájuk gyakorlása mellett, a tudományos munkában való jártasságukat is fejleszthessék, szinten tartásra ösztönözzék, előadói és a vitakészségüket fejlesszék.

A jelentkezési feltételek is változatlanok: Versenyzőnek jelentkezhet 35 éves korig (vagy a diploma megszerzését követő 10 éven belül) minden olyan, MGYT-tagsággal rendelkező gyógyszerész, aki munkáját közforgalmú, vagy intézeti gyógyszerellátásban látja el, vagy a gyógyszer-nagykereskedelemben, illetve a gyógyszerfelügyelet területén dolgozik.

Várjuk fiatal kollégáink jelentkezését!

Folyamatosan frissülő információ a *Gyógyszerészet* című szaklapban és az MGYT honlapján található.

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Elnöksége és a Rozsnyay Mátyás Emlékverseny Szervezőbizottsága

A 2024. évi Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre meghirdetett témák és a konzulensek listája

Kedves Fiatal Gyógyszerész! A 2024. évre az alábbi kollégák hirdettek meg választható, kidolgozható témákat a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre. Jelentkezni a témákra a konzulens neve mellett megadott e-mail vagy telefonos elérhetőségen lehet.

Természetesen a meghirdetett témajavaslatok mellett – egyéni megbeszélés alapján – egyéb témaötletekkel is meg lehet keresni a konzulenseket! Minden érdeklődő fiatal kollégának sikeres felkészülést kívánunk és hálásan köszönjük minden jelentkezett konzulensnek az együttműködést!

MGYT IB

Konzulens neve, munkahelye/címe és elérhetőségei	Meghirdetett témák 2024-re
Dr. Csákó Ibolya, dr. Fittler András és dr. Ilku Livia Országos Rendőr-Főkapitányság Bűnügyi Főosztály, PTE Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerészeti Intézet, és Richter Gedeon Nyrt. e-mail: drcsako@orfk.police.hu, fittler.andras@pte.hu, ilkul@richter.hu	Illegális forgalmazás és hamis gyógyszerek az offline és online kereskedelmi csatornákbán: A gyógyszerészek szerepe és mozgástere a szakmai jogi keretek között, és azon túl.
Dr. Horváth Györgyi PTE, GyTK, Farmakognóziai Intézet, 7624 Pécs, Rókus u. 2., e-mail: horvath.gyorgyi@gytk.pte.hu	Növényi illóolajokkal az antibiotikum-rezisztencia ellen: kihívás vagy lehetőség?
Prof. Soós Gyöngyvér SZTE, GyTK, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet, 6725 Szeged, Szikra utca 8. e-mail: SoosGyongyver@szte.hu, gyongyver.soos@gmail.com	E-recepthez: Mi marad a felhőben? Primer nonadherencia diagnózis szerint elemezve
	Nonstarter: tudatos nem kiváltó. MIÉRT? Kvalitatív vizsgálat (beteginterjúk)
	A gyógyszerértári szolgálat lehetőségei az idősebb betegek terápiás együttműködésének javítására; potenciálisan nem megfelelő készítmények „szűrése”
	Közgyógyszer-ellátottak gyógyszeralkalmazása
	Öninjekciós tartályok, antiasthmaticumok beveteli eszközeinek sorsa – mennyi hulladékot „termelünk”?
	Nem onkológiai betegek biológiai és célzott terápiás lehetőségei / új típusú / mechanizmusú mellékhatások (esetanulmány alapján)
	Gyógyszerészi intervenciók lehetőségei / jelentősége automatizált gyógyszerosztásbevezetésével
Dr. Takács Gábor Géza Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Intézeti Gyógyszertár 1121 Budapest, Pihenő út 1. e-mail: takacs.gabor@koranyi.hu, pharmasailor@gmail.com	Az új innovatív onkológiai terápiák valós eredményességének értékelése Kórházi-klinikai gyógyszer-formulárium kialakítása: a bizonyítékokon alapuló gyógyszerértékelés és a farmakoökonomia gyakorlati alkalmazása
Dr. Vida Róbert PTE, GyTK, Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár 7624 Pécs, Honvéd u. 3. és Rókus u. 2. e-mail: vida.robert@pte.hu, tel.: +36-20-324-62-29	Gyógyszerhiányok szakmai és gazdasági értékelése Gyógyszeralkalmazás áttekintése és kölcsönhatások szűrése a gyógyszerértári gyakorlatban
Prof. Zelkó Romana SE, GyTK, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet 1092 Budapest, Hőgyes Endre utca 7. e-mail: zelko.romana@pharma.semmelweis-univ.hu, tel.: +36-20-825-96-21	Személyre szabott magisztrális gyógyszerkészítés lehetőségei a gyógyszerértári gyakorlatban

Budai Marianna

Milyen esetekben gondoljunk nasalis decongestans alkalmazására?

Az orrnyálkahártya duzzanata (orrdugulás) felső légúti infekciók, illetve szénanátha esetén is kialakulhat. Az orrdugulás rendkívül zavaró, mind az alvásminőségre, mind a mindennapi tevékenységek végzésére kihatással van [1]. A nasalis decongestansok a legerősebb hatású szerekek bizonyulnak az orrdugulás kezelésében [2].

Kulcsszavak: nasalis decongestans, légúti fertőzés, allergia

Az orrnyálkahártya duzzanata légúti fertőzések és allergia (szénanátha) következtében is kialakulhat. Az orrdugulás limitálja a rendelkezésre álló levegő- és oxigénmennyiséget az orr- és orrmelléküregekben, valamint a középfülben, és szén-dioxid-felhalmozódást idéz elő. Mindez a kémhatás csökkenéséhez és fokozott mértékű váladék termelődéséhez vezet. A szekréta azonban az ödémásodás miatt nem tud ürülni, és táptalajt jelent a mikroorganizmusok számára. Ilyen módon az orrüreget érintő patológiás folyamatok közeli és távoli szervek kóros folyamatainak a kiindulópontjai lehetnek [2].

A nasalis és a paranasalis nyálkahártya lohasztása alapvető kezelést jelent az orr- és az orrmelléküregek fiziológiai működésének biztosítása céljából. A cél megvalósítását támogató decongestansok általában első vonalbeli kezelést jelentenek orrdugulás esetén [3].

Humán orrüregi légáramlásmérés alapján a nasalis decongestans-alkalmazás átlagosan 1,4-szeresére növeli az orrüreg keresztmetszeti területét, csökkentve a légúti rezisztenciát [4].

Légúti infekciókkal összefüggő orrnyálkahártya-duzzanat

A légúti fertőzésekkel összefüggő orrdugulásnak az orrmelléküregeket, garatot, fület, hangképzést, mellkast érintő szövődényei lehetnek: torokirritáció, fejfájás, hallásvész, szaglásromlás, asztma-állapotromlás egyaránt felléphet az érintetteknél [1]. Emellett, enyhétől a súlyos fokúig terjedő alvászavarok is köthetők az orrduguláshoz [1, 3]. Az orrdugulás minél előbbi megszüntetése a szövődények kivédése céljából (is) indokolt.

A nasalis decongestansok hatását vizsgálatok is alátámasztják: náthás, orrdugulással panasszal rendelkező fel-

In which cases should we consider using nasal decongestants?

Swelling of the nasal mucosa (nasal congestion) can also occur in the case of upper respiratory tract infections or hay fever. Nasal congestion is extremely disturbing, affects both the quality of sleep and the performance of daily activities [1]. Nasal decongestants prove to be the most effective agents in the treatment of nasal congestion [2].

Keywords: nasal decongestant, respiratory infection, allergy

nőtteknél a nasalis decongestansok egyszeri dózisének az alkalmazása a szubjektív tünetek szignifikáns enyhüléséhez vezetett [5].

Szénanátha esetén kialakuló orrnyálkahártya-duzzanat

Az orrdugulás nem csak az allergiás rhinitis egyik vezető tünete, hanem a szénanáthás páciensek által a leginkább zavarónak ítélt panasz is, amitől szeretnének megszabadulni [1, 6].

A leghatásosabb orrdugulás elleni kezelést allergiás rhinitises betegeknél a topikális decongestansok nyújtják [1].

A vonatkozó hazai szakmai irányelv alapján a nasalis decongestansok súlyos orrdugulással járó közepes/súlyos fokozatú allergiás rhinitisben adjuváns szerekként indikáltak. Megjegyzendő, hogy 10–14 napnál további alkalmazásuk rhinitis medicamentosához vezethet, ezért tartós adagolásuk nem javasolt [6].

Irodalom

1. Meltzer EO et al. Treatment of congestion in upper respiratory diseases. *Int J Gen Med.* 2010;3:69-91. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S8184> – 2. Passali D et al. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(6):783-790. <https://doi.org/10.1517/14740338.5.6.783> – 3. Corey JP et al. Nasal Congestion: A Review of its Etiology, Evaluation, and Treatment. *Ear, Nose, & Throat Journal* 2000;79(9):690-698. <https://doi.org/10.1177/014556130007900908> – 4. Xiao Q et al. The effect of decongestion on nasal airway patency and airflow. *Sci Rep.* 2021;11:14410. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93769-6> – 5. Taverner D et al. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1.Art. No:CD001953. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001953.pub3> – 6. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az allergiás rhinitis ellátásáról hatályos: 2015.11.30

**RHINOSPRAY®
PLUS**

No1.

**ORRSPRAY
MÁRKA***

GYORS ÉS HATÉKONY SEGÍTSÉG

*légúti fertőzésekkel
járó orrdugulás ellen*



Gyorsan és tartósan hat



Tramazolin hatóanyaggal



Mentol, kámfor és eukaliptol illóanyagokkal



6 éves kortól adható



- **Az orrdugulás negatívan befolyásolja a betegek életminőségét.¹**
- **Náthás felnőtteknél a nazális dekongesztánsok kedvező hatással lehetnek az orrdugulás szubjektív megítélésére.^{2,3}**
- **Egy vizsgálatban a Rhinospray® plus-t használó páciensek több mint 95%-a mind a készítmény hatásosságát, mind annak tolerálhatóságát egyaránt „nagyon jónak” vagy „jónak” találta.⁴**

*Az IQVIA 2022. június - 2023. május időszakban értékben mért patikai sell-out adatok alapján a Rhinospray® plus a vezető termék a 01B2-es piacon.

(1) Meltzer EO et al. Int J Gen Med. 2010;3:69-91. (2) Deckx L et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10:CD009612. (3) Fokkens WJ et al. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464. (4) Katona G et al. Clin Transl Allergy. 2015;5:38.

A Rhinospray® plus 1,265 mg/ml oldatos orrspray vény nélkül kapható, tramazolin hatóanyagú gyógyszer.

Opella Healthcare Commercial Kft.
1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet
Tel.: (+36 1) 505 0050, Gyógyszer-és egyéb termékinformáció: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.orrduugulas.hu

**BŐVEBB INFORMÁCIÓKÉRT
OLVASSA EL A GYÓGYSZER
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!**

sanofi



Télessy István

Száraz szem betegség

A képernyő előtt töltött idő drasztikus megnövekedésével arányban megnövekedett a csípő, viszkető, és idegentest-érzés miatt könnyező szem-, illetve szemfájdalompanaszok száma. De az átlagéletkor emelkedése is hozzájárul az ilyen panaszok szaporodásához, mivel a kor előre haladtával a könnytermelés – mint ahogy sok más élettani funkció is – „kipad”. A gyógyszerárakban az ilyen panaszokkal jelentkező betegek száma, de az elmúlt évtized során a műkönnnykínálat is, megszorodott. A szakszerű, ok-okozati magyarázattal és célszerű, hasznos tanácsokkal szolgáló gyógyszerész ilyenkor is aranyat ér.

A száraz szem betegség a szemet védő könny mennyiségének és összetételének megváltozásával függ össze. A könnyfilm három rétegből áll [1] és minden rétege más-más célt szolgál (1 ábra):

1. Olajos réteg
2. Vizes réteg
3. Mucosaréteg

Az olajos réteg a könnyfilm külső része. Ez teszi simává a könnyfelszínt, és megakadályozza, hogy a könny túl gyorsan elpárologjon. Ez a réteg a szem Meibom-mirigyeiben (*glandulae tarsales*) keletkezik.

A vizes réteg a könnyfilm közepépső rétege. Ez adja a könny legnagyobb mennyiségét. Funkciója, hogy tisztítja a szemet, kimossa a szembe jutó szennyeződések. Ez a réteg a szemhéj mögött lévő könnymirigyekből (*glandula lacrimalis*) származik.

A mucus a könnyfilm belső rétege. Ez segít eloszlatni a vizes réteget a szem felszínén, nedvesen tartva azt. Nélküle a könny nem tapadna a szemhez.

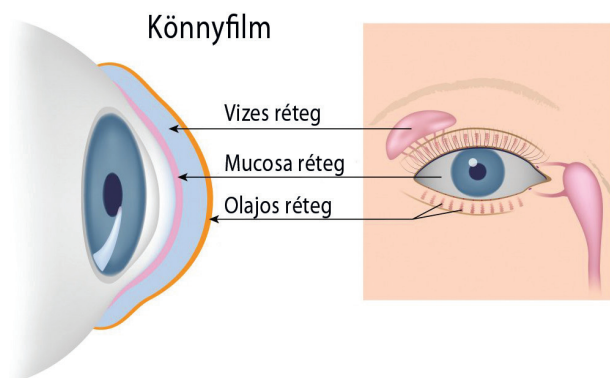
A mucosa a kötőhártyában (*conjunctiva*) termelődik. A conjunctiva az az átlátszó szövet, amely a szemhéj és a szemhéjak belsejét borítja.

A könny biztosítja a szemfelszín védelmét a kiszáradástól, a súrlódástól és a szennyeződéstől. A könny tehát nem egyszerű vizes oldat, és nem is egyszerűen makromolekuláris diszperz rendszer. És a könnytermelés sem folyamatosan azonos sebességű; ezt a körülmények irányítják. Ha ez a komplex védőfolyadék nem képes folyamatosan a teljes szemfelszínt könnyfilmréteggel befedni, a szaruhártya irritációja gyulladásos reakciót vált ki, mely a fent említett szubjektív panaszokat és szemvörösödést eredményez.

A száraz szem betegségnek számos kiváltó oka ismert, a már említett öregkoron és tartós képernyőnézésen túl anatómiai jellegzetességek (például dugulás), autoimmun betegségek (Sjögren-szindróma, reumatoid arthritis) vagy idegrendszeri betegség (például Parkinson-kór), hormonális változás (menopauza), kötőhártya-sérülés, allergia és egyes gyógyszerek is kiválthatják, de kiválthatja szeles vagy különösen száraz időjárás vagy erős napsütés is. Vannak csak könnyösszetétel-változásból eredő esetek is. Tehát a száraz szem betegség extrém heterogén entitás, melynek kivizsgálása szemészi feladat. Kórélettani részletei mind a mai napig nem tisztázottak. A jelentkező panaszok egy része a kiváltó ok megszüntetésével orvosolható, mások esetében azonban csak a tüneti terápia nyújt megoldást. Ezért első lépés az ok beazonosítása, mely segítheti a helyes terápia megválasztását.

A ma oly gyakori képernyőnézés (mobiltelefon, tv, számítógép) nagymértékben leköti az ember figyelmét, így pislogni is „elfelejt”, ami a könny „beszáradásához” (hiperozmolaritás) és a szemfelszín fokozott kiszáradásához vezet. További megfigyelés, hogy a megfelelő folyadékbevitel elmaradása (dehidráció) is hozzájárul a könnytermelés csökkenéséhez, ezért az elsődleges prevenció ilyen tevékenység során az óránkénti folyadék (1/2-1 pohár víz!) bevitel. Már csak ezzel az utóbbi eljárással a szemfelszín kiszáradása az esetek jelentős részében elkerülhető.

A szemszárazság kezelésének lényege a könnyhomeosztázis helyreállítása. A terápiás paletta nagyon széles (I. táblázat), a panaszok megjelenését



1. ábra A könnyfilm összetevői és termelődésük

I. táblázat A száraz szem betegség fontosabb gyógyszerei a teljesség igénye nélkül

Védjegyzett név	Hatóanyag	Gyártó
Artelac CL szemcsepp	hypromellóz	Bausch Health Magyarország Kft.
Artelac Night Time nedvesítő szemgél	triglicerid lipidek karbomer gél	Bausch Health Magyarország Kft.
Artelac Rebalance	Na-hialuronát, Oxyd tartósítószer	Bausch Health Magyarország Kft.
Artelac Splash szemcsepp	Na-hialuronát	Dr. Gerhard Mann Fabrik GmbH Bausch Health Magyarország Kft.
Cationorm emulziós szemcsepp	ásványi olajok, tyloxapol	Santen
Eye Clinic + hyaluron szemcsepp	Na-hialuronát 0,3%	Jutavit
Ocutears Alo műkönyy	hialuronsav és Aloe vera kivonat	Santen
Ocutears Hydro szemcsepp	Na-hialuronát	Santen
Ocutein sensitive plus szemcsepp	Na-hialuronát, polihexametilén- biguanid	Simply You Hungary Kft.
OzoDROP nedvesítő szemcsepp	ózonált napraforgóolaj, szója foszfo- lipidek, hidroxipropil-metilcellulóz, bórsav, bórxax	FB Vision
Systane Ultra szemcsepp	PEG400 (polietilén-glikol)	Alcon
Tears Naturale lubrikáló szemcsepp	nátrium-borát, 0,0011% POLYQUAD (polidronium-klorid)	Alcon
Vizol S Intensiv szemcsepp	0,15% Na-hialuronát, dexpantenol	Jadran Galenski Lab/Pentapharma
Vizol S szemcsepp	0,21% Na-hialuronát	Jadran Galenski Lab/Pentapharma
Vizol S szemcsepp	0,4% Na-hialuronát	Jadran Galenski Lab/Pentapharma

követően – még a szemész szakorvos meglátogatá-
sát megelőzően – érdemes műkönyy alkalmazásá-
val kezdeni a terápiát. Fontos tudni, hogy nem min-
den műkönyy jó minden szemszárazságra. Tehát ha
az ok részletes felderítésére nem került sor (ez sze-
mészi kompetencia), és a megfelelő hidrálás sem javít
a helyzeten, érdemes egy-egy hetes különbséggel több
műkönyvet is kipróbálni, hogy megtalálja a panaszos
a neki megfelelőt, s csak ezek eredménytelen haszná-
latát követően álljon a beteg sorba a szemészetén.

Gyógyszerészi tanácsadás keretében tehát első-
ként a szemszárazság lehetséges okairól kell felvilá-
gosítani a hozzánk fordulót. Tájékoztatni kell arról

is a beteget, hogy a száraz szem nem egyszerűen egy
tünet, hanem komplex betegség. Számos kiváltó oka
és erre számos szervezeti reakciója lehet, ezért a ha-
tékony terápia (szemcsepp) kiválasztása – szemészeti
vizsgálat nélkül – *ex juvantibus* történik, tehát többfé-
le készítményt kell kipróbálni, s amelyik beválik, an-
nál maradni.

Irodalom

1. Süveges Ildikó: Szemészet Medicina, 2020 – 2. Holló Gábor: Szembetegségek
Springmed, 2012 – 3. American Academy of Ophthalmology www.aaopt.org/eye-health/diseases/what-is-dry-eye Hozzáférés 2024.01.19.

MGYT TÁVOKTATÁS

Kreditpontos távoktatási program

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

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





Baka József, Bácskay Ildikó

Gyógyszer-expozíció vizsgálata magisztrális gyógyszerkészítés során

Vizsgálataim célja képet kapni a magisztrális gyógyszerkészítés gyakorlata során felmerülő gyógyszer-expozícióról: van-e számottevő kitértségünk, jelenhet-e ez egészségügyi kockázatot akár egy életpálya során.

Kísérleteimet öt, nagy porképződéssel járó gyógyszer készítése közben végeztem: prednizolontartalmú végbélkúp, „CNS-M” hüvelygolyó, Pasta SBC FoNo Vet. IV, fájdalomcsillapító osztott por, talkum-cink-oxid 1:1 tömegarányú keverék.

1. A laboratóriumi felületek kontaminációjának vizsgálata kenetvétel, gyógyszerkönyvi azonossági vizsgálatokkal.
2. Aeroszol-mintavétel gyógyszerkészítés közben személyi mintavevőkkel, aeroszol tömegkoncentráció meghatározása.
3. Az aeroszolminták pásztázó elektronmikroszkópos (scanning electron microscope, SEM) vizsgálata.

Méréseink igazolták a felületek gyógyszer-kontaminációját, mely a keresztkontamináció kockázatára hívja fel a figyelmet. A mért aeroszol tömegkoncentrációk a határértékekkel összevethetőek, határérték nélküli anyagok esetében is óvatosságra intenek. A SEM analízis megerősítette az alkotók jelenlétét a respirábilis frakcióban. Az eredmények alapján kiemelendő a védőeszközök használatának, a felületek nedves takarításának, a megfelelő szellőztetésnek és az expozíció ellenőrzésének fontossága.

Kulcsszavak: magisztrális gyógyszerkészítés, porexpozíció, inhalációs expozíció

Investigation of drug exposure while extemporaneous (magistral) preparation of medicine

During drug preparation, a pharmacist's occupational exposure can result from breathing air that is contaminated with dust, aerosol or vapour of substances (inhalation exposure) or dermal absorption. Our goal was to assess the possible occupational health risks of magistral compounding in Hungarian practice. According to our investigation, the most significant source of exposure is the dust inhalation.

Our experiment was carried out while making five different types of medications (e.g. Prednisolone-containing suppositories, vaginal suppositories with antibiotics and talc – zinc oxide powder mixture) were the following:

1. Testing the contamination of laboratory work surfaces with active pharmaceutical ingredients (before and after compounding)
2. Aerosol sampling, inhalable dust concentration defining with personal Cascade Impactor and Optical Particle Sizer (OPS 3330)
3. Scanning electron microscope analysis of the size-fractionated airborne particle samples

The revealed drug contamination of surfaces raises the risk of cross-contamination.

The results underline the importance of using protective equipment, wet cleaning of surfaces, proper ventilation and exposure control.

Keywords: extemporaneous medicine preparation, dust exposure, inhalation exposure

BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A magisztrális gyógyszerkészítés hivatásunk egyik legnagyobb hagyományokkal rendelkező, ma is aktuális, sokat vizsgált területe. Gyógyszerkészítés során sokféle gyógyszeranyaggal kerülhetünk kapcsolatba, melyek hatással lehetnek ránk. Kevés tanulmány foglalkozik magisztrális gyógyszerkészítés során (a citosztatikus keverékinfúzió készítéssel kapcsolatos cikkekén túl) a készítő személyzetet érő esetleges egészségügyi kockázattal, az óvintézkedések szükségességének vizsgálatával. Egy japán tanulmány kimutatta a gyógyszerkészítő helyiség levegőjének hatóanyag kontaminációját és felhívja a figyelmet a légzésvédő maszk használatának fontosságára [1].

A veszélyes anyagok hatásának való kitértséget, mely a munkavállalót egyéni védőfelszerelés használata nélkül éri, expozíciónak nevezzük [2, 3]. Expozíció kétféleképpen érhet minket: bőrön keresztül (dermalis expozíció), vagy a gyógyszeranyagok gőzének, szálló porának belégzésével (inhalációs expozíció).

A porok egészségkárosító hatását a kémiai összetétel, a szemcsék mérete, illetve a levegőben mérhető koncentrációja határozza meg. A belélegzett részecskék mérete meghatározza a lerakódás helyét: a ~10 µm-es nagyságú szemcsék a gége fölött, az 5–10 µm-es mérettartomány a gége és az alveolusok között ülepszik ki (thoracalis frakció), míg az 5 µm alatti tartomány (respirábilis por) lejut az alveolusokba. A por nagy részét a légutak clearance-mechanismusai (például



Baka József 2020-ban szerzett diplomát a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Végzése után a balmazújvárosi Őrangyal Gyógyszertárban helyezkedett el, jelenleg a szakgyógyszerész képzés III. évfolyamos hallgatója. Gyógyszer-expozícióval kapcsolatos kísérleteit az Atommagkutató Intézzel együttműködésben munkahelyén végzi. A kutatás eredményeit a 2023. évi Rozsnyay Mátyás Emlékversenyen mutatta be, mellyel közforgalmú gyógyszerészet kategóriában II. helyezést, valamint a MOSZ és a Hungaropharma Zrt. különdíját nyerte el.

mucociliaris transzport, tüsszentés, tüdőben a makrofágok általi fagocitózis) eltávolítják, egy részük felszívódik. Bizonyos erősen toxikus porok bekebelezést követően a makrofágok széteséséhez vezetnek (például kristályos kvarc), a hatás közvetlenül az alveolusok hámnján érvényesül [2, 4, 5].

A kémiai kóroki tényezők hatásának kitett munkavállalók egészségének és biztonságának védelméről szóló 5/2020. (II. 6.) ITM rendelet [3] a veszélyes anyagok esetében szabályozza a maximális légtérkoncentrációt (ÁK).

A porexpozíció ellenőrzése a munkahely levegőjében a porok koncentrációjának mérésével, expozíciós idő alapján valós expozíció (VE) számításával lehetséges [2].

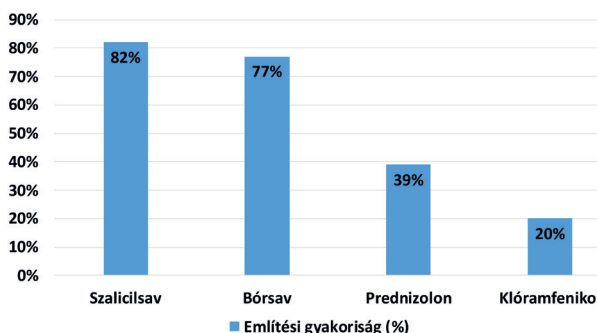
CÉLKITŰZÉS

Célul tűztük ki a gyógyszerkészítés során leggyakrabban, érzékszerveinkkel is tapasztalható porexpozíció

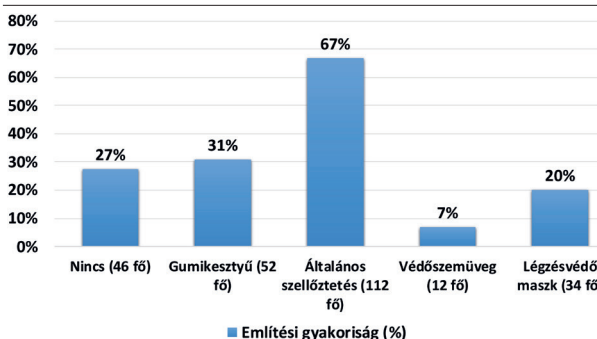
vizsgálatát és az ezzel járó esetleges kockázat értékelését. Indokolt esetben felhívni a figyelmet a szükséges óvintézkedésekre.

KÉRDŐÍVES FELMÉRÉS A GYÓGYSZERKÉSZÍTÉSI SZOKÁSOKRÓL

A kérdés létjogosultságában a 2022 szeptemberében online szakmai csoportokban közzétett kérdőív eredményei is megerősítettek. Az összesen 168 gyógyszerész, il-



1. ábra Gyógyszerkészítéshez napi vagy heti rendszerességgel használt, kémiai kockázatot hordozó alapanyagok (kérdőíves felmérés alapján)



2. ábra Gyógyszerkészítés során alkalmazott óvintézkedések (kérdőíves felmérés alapján)

I. táblázat A vizsgálatok során készített gyógyszerek

Készítmény, készített mennyiség	Összetevők
15 mg-os prednizolon-végbélkúp (24 db)	prednizolon, Silica coll. anhydr., laktóz
Fájdalomcsillapító osztott por (200 por)	paracetamol, acetilszalicilsav, koffein
Talkum - cink-oxid 1:1 tömegarányú keverék (1000g)	talkum, cink-oxid
„CNS-M” hüvelygolyó (10 db)	klóramfenikol, nystatin, szulfadimidin, metronidazol
Pasta SBC FoNo Vet. IV. (2 dózis)	szalicilsav, bórsav, elfolyósított fenol

II. táblázat A laboratóriumi felületekről gyógyszerkészítés után sikeresen kimutatott hatóanyagok

Készítmény	Kimutatott hatóanyag
Prednizolon 15 mg végbélkúp	prednizolon
Pasta SBC FoNo Vet. IV.	szalicilsav
Fájdalomcsillapító osztott por (paracetamol, acetilszalicilsav, koffein)	paracetamol
„CNS-M” hüvelygolyó (klóramfenikol, nystatin, szulfadimidin, metronidazol)	klóramfenikol



III. táblázat A négyfokozatú kaszkád impaktoros mintavétel eredményei (n. a. = mérlegelési hiba)

		Mintavétel hossza (min)	Átszívott levegő (m ³)	0,25–0,50 µm (µg/m ³)	0,50–1,0 µm (µg/m ³)	1,0–2,5 µm (µg/m ³)	2,5–10 µm (µg/m ³)
Prednizolon kúp	Négyfokozatú	61	0.543	13	7	7	n.a.
Paracetamol... osztott por	Négyfokozatú	202	1.822	1	4	n. a.	12
Talkum-cink- oxid	Négyfokozatú	119	1.073	29	39	n. a.	425
„CNS-M” hüvelygolyó	Négyfokozatú	125	1.129	60	3	4	8
Pasta SBC	Négyfokozatú	139	1.259	4	9	4	2

IV. táblázat A kétfokozatú mintavétel eredményei

		Mintavétel hossza (min)	Átszívott levegő (m ³)	PM2,5–10 µg/m ³	PM2,5 µg/m ³	PM10 µg/m ³
Prednizolon kúp	Kétfokozatú	60	0.215	74	102	177
Paracetamol... osztott por	Kétfokozatú	202	0.707	215	25	240
Talkum-cink- oxid	Kétfokozatú	119	0.418	1455	53	1507
„CNS-M” hüvelygolyó	Kétfokozatú	125	0.439	25	48	73
Pasta SBC	Kétfokozatú	140	0.493	10	28	39

letve (szak)asszisztens válaszadó 96%-a rendszeresen végez laboratóriumi munkát, 53%-a készít egyszerre nagyobb mennyiségű (10–20 dózis) gyógyszert. A válaszadók 27%-a semmilyen óvintézkedést nem tesz kitettsége csökkentésére, csak 20%-a használ légzésvédő maszkot. A leggyakrabban említett óvintézkedés az általános szellőztetés, mely nem garantálja, hogy a porforrás közelében tiszta levegőt lélegzünk be [2] (1., 2. ábra).

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálataimat öt, gyakran készített vagy kémiai kockázatot hordozó anyagot tartalmazó magisztrális gyógyszer készítése közben végeztem, ezeket az I. táblázat foglalja össze.

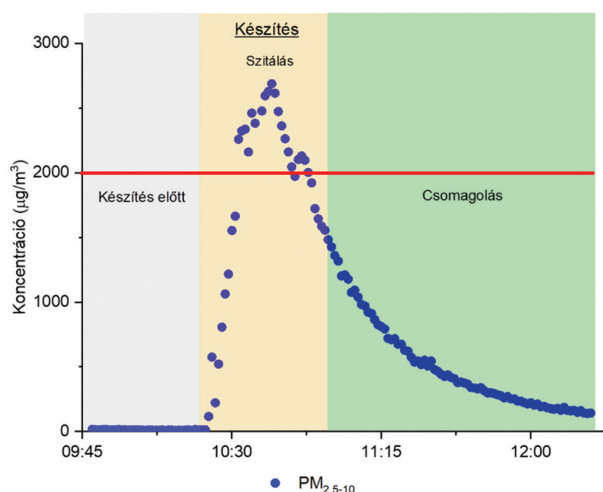
1. Laboratóriumi felületek kontaminációjának vizsgálata kenetvétellel és gyógyszerkönyvi azonossági vizsgálatokkal: kenetvétel az asztal, mérleg felszínéről készítés előtt, után. A mintákon párhuzamosan végeztem el a hatóanyagok Ph. Hg. VIII. szerinti azonossági vizsgálatát.
2. Aeroszol-mintavétel személyi mintavevőkkel, valamint optikai elven működő részecskeszámlálóval (TSI OPS3330) a gyógyszerkészítés közben képződő aeroszol koncentráció és részecskeméret-eloszlás vizsgálatára (3., 4. ábra).



3. ábra Aeroszol-mintavétel gyógyszerkészítés közben ruházaton viselhető személyi mintavevőkkel



4. ábra A kísérletek során használt optikai részecskeszámláló



5. ábra A porkoncentráció változása talkum-cink-oxid keverék készítése során (OPS-mérés alapján). Határérték: 2 mg/m³. Homogenizálás, szítálás alatt a koncentráció exponenciálisan emelkedik, jelentősen meghaladva a határértéket, majd lassan csökken a kiindulási szintre. A magas csúcskoncentrációk légúti, illetve kötőhártya-irritációt okozhatnak, valamint a helyiségben párhuzamosan készített egyéb gyógyszerek kontaminációs kockázatát hordozzák

A mérésekhez használt személyi mintavevők:

- Buck Elite-5 kétfokozatú (finom (<2,5 μm), durva (2,5–10 μm), polikarbonát-szűrők),
- Sioutas négyfokozatú kaszkád impaktor (0,25–10 μm, alumíniumszűrők).

A mintavevőket légzési zónánkban viselve, a vákuumpumpával az eszközön átáramoltatott levegő portartalma szemcseméret szerint különül el. Az

ismert tömegű szűrőket mintavétel és kondicionálás után mikrogrammos pontossággal mérjük. A porfrakciók tömegéből és az átáramlott levegő térfogatából tömegkoncentrációt számítunk (μg/m³).

3. Elektronmikroszkópos vizsgálatok

A kétfokozatú mintavételből származó finom és durva porfrakciós mintákon pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) vizsgálatokat végeztünk a szemcsék alakjának és elemösszetételének jellemzésére.

EREDMÉNYEK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK

1. Felületi kontamináció vizsgálata: minden vizsgált esetben sikerült legalább egy hatóanyag jelenlétét a felületekről kimutatnom, ez jelentős mértékű ülepedő por képződésére hívja fel a figyelmünket (II. táblázat).

2. Az aeroszol-mintavételek eredményeit a III. és IV. táblázat foglalja össze.

Az adatokból kitűnik, hogy minden esetben van légúti expozíciónk, különösen a prednizolonkúp, a fájdalomcsillapító osztott por és a talkum-cink-oxid keverék esetében.

A hatályos rendelet [3] két alkotóra ad meg megengedett átlagos koncentrációt (ÁK) (talkum: 2 mg/m³, szilícium-dioxid: 0,1 mg/m³ resp.). A mért koncentrációkat az expozíciós idővel az alábbi képlet szerint arányítva vethetjük össze a határértékekkel:

Valós expozíció (VE) =

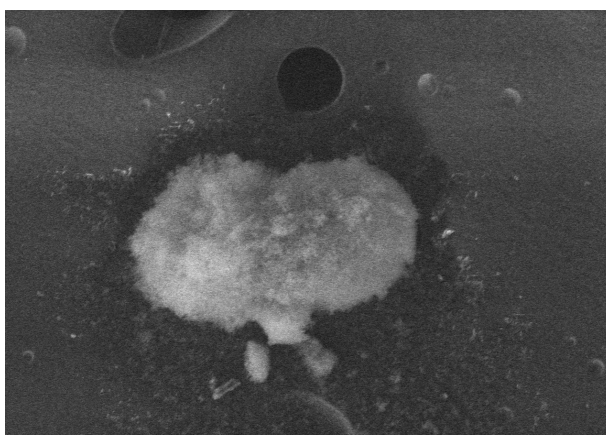
$$\frac{\text{expozíciós koncentráció} \left(\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right) \times \text{expozíciós idő (óra)}}{8 \text{ óra}}$$

A porfrakciók keverékek lévén nem tisztán talkumot vagy szilícium-dioxidot tartalmaznak, így a mért értékek nem tökéletesen hasonlíthatók össze a határértékekkel, azonban a kockázat mértékének becslésére alkalmasak (V. táblázat). A talkumra és szilícium-dioxidra számított koncentráció a munkavédelmi határérték alatt marad. A metronidazolra a GESTIS adatbázis szerint [6] Hollandiában érvényes határértéket méréseink szerint jelentősen túlléptük. Ez jelzi a légúti antibiotikum-expozíció esélyét, mely munkavédelmi óvintézkedéseket tesz szükségessé [7]. (Klór- amfenikol és metronidazol Classification, Labelling és Packaging osztályozás szerint carcinogén 2., mutagén 2. osztály [8, 9]).

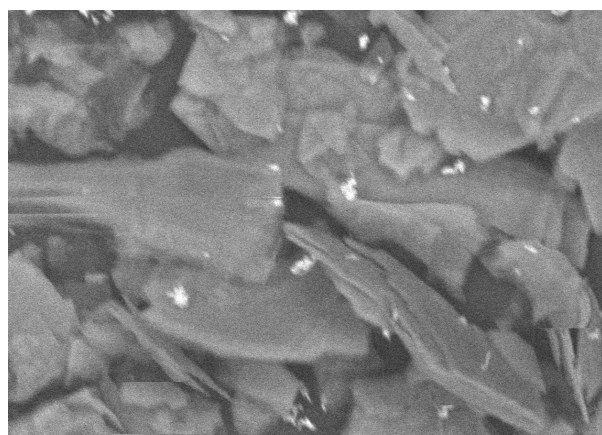
A porkoncentráció időbeli változását a talkum-cink-oxid keverék készítésének OPS grafikonja szemlélteti

V. táblázat Expozíció a határértékek tükrében

Anyag	Mért koncentráció (mg/m ³)	Expozíciós idő (h)	Számított valós expozíció (VE) (mg/m ³)		Határérték (ÁK) (mg/m ³)
Szilícium- dioxid	0,102	1	0,018	<	0,1
Talkum	1,455	1,98	0,36	<	2
Metronidazol	0,025	2,08	0,007	>	0,00012 (Hollandia)



6. ábra Prednizolonkúp pormintája, durva frakció, SEM felvétel. 1800-szoros nagyítás. Az elemanalízis alapján a szilícium-dioxid-szemcsék a szerves alkotókkal keveredve érkeznek a tüdőbe (jelen vannak a respirábilis frakcióban is)



7. ábra Talkum-cink-oxid 1:1 tömegarányú keverék mintája, durva frakció, SEM felvétel, 3500-szoros nagyítás. Jól megfigyelhetők az elemanalízis által azonosított lemezes szerkezetű talkumszemcsék

(5. ábra). Ez a készülék a részecskék koncentrációját percenként méri 16 mérettartományban, 0,3–10 µm között. Az összetevők homogenizálása, szitálása alatt a tömegkoncentráció exponenciálisan emelkedik, meghaladva az ábrán vörös vonallal jelzett határértéket (2 mg/m³), majd lassan tér vissza a kiindulási szintre. A grafikon tanúsága szerint, habár a számított valós expozíció nem lépi túl a rendelet szerinti határértéket, a pillanatnyi koncentráció rövid időre meghaladja azt.

3. Elektronmikroszkópos vizsgálatok: A frakciók SEM vizsgálata a prednizolonkúp (7. ábra), a talkum-cink-oxid keverék (8. ábra) és a fájdalomcsillapító osztott por mintáiról szolgáltak információval.

Az elemanalízis mindhárom esetben igazolta a gyógyszeranyagok finom és durva porfrakciókban való jelenlétét.

ÖSSZEGZÉS

A felületek gyógyszerkészítés után egyszerű kémcső-kísérletekkel is kimutatható kontaminációja felhívja a figyelmet a jelentős porképződésre és a gyógyszer-gyógyszer keresztszennyeződés kockázatára.

Az aeroszol-mintavételek igazolták, hogy minden vizsgált esetben van légúti expozíciónk. Kiemelendő,

hogy eredményeink alapján nem „csak” az érzékszerveinkkel észlelhető, orrban, garatban kiváló nagyobb mérettartományban, hanem az alsó légutakig, tüdőig jutó (thoracalis, respirábilis) frakcióban is van gyógyszereredetű porexpozíciónk. Antibiotikumokra nincs megengedett átlagos koncentráció, minden expozíció számít a lehetséges allergizáló hatás, az antibiotikum-rezisztencia növekvő kockázata, bizonyos esetekben feltételezett daganatkeltő hatás miatt [2, 7–9].

KÖVETKEZTETÉSEK, JAVASLAT

A kimutatott felületi kontamináció, a szálló, majd kiülepedő porból származó gyógyszer-gyógyszer keresztkontamináció kockázat miatt kiemelten fontos a különböző gyógyszerek térben és időben elkülönített készítése, két gyógyszer készítése között a felületek nedves takarítása.

A számított valós expozíciós értékek a hazánkban érvényes munkavédelmi határértékeket nem haladták meg, ellenben sok hatóanyag esetén nincsenek megállapított értékek, így az expozíció értékelése nehezebb. Nagyobb készítési volumen, laborálás esetén magasabb csúcskoncentrációk feltételezhetőek. Javasoljuk a laboratóriumi munkavégzéshez külön köpeny használatát, legalább FFP1 vagy FFP2 léghésvédő maszk,



védőkesztyű, védőszemüveg használatát, rendszeres szellőztetést *legalább* az alábbi esetekben:

- ártalmas anyagokkal vagy jelentős porképződéssel járó munka,
- antibiotikumok feldolgozása,
- „gyári” készítményből osztott por készítése közben.

Az eredmények ismeretében fontosnak tartjuk az expozíció további, alapos vizsgálatát.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni konzulensem, prof. Bácskay Ildikó szakmai támogatását, az Atommagkutató Intézet kutatóinak, Papp Enikőnek, dr. Angyal Anikónak, dr. Kertész Zsófiának és Szarka Máténak, hogy lehetőséget és szakmai segítséget nyújtottak a mérések elvégzéséhez, munkahelyem, a Balmazpharm Kft. és a Hungaropharma Zrt. támogatását.

Irodalom

1. Murahashi T, Suzuki A, Motojima S, Higuchi T. [Occupational Exposure of Pharmacists to Drugs during the Preparation of Powder Drugs in Dispensing Pharmacies]. Yakugaku

Zasshi. 2021;141(9):1109-1116. <https://doi.org/10.1248/yakushi.21-00099> – 2. Ungváry György, Morvai Veronika: Munkaegészségtan: foglalkozás- orvostan, foglalkozási megbetegedések, munkahigiéné. 3. kiadás, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2010. pp. 364-632. – 3. 5/2020. (II. 6.) ITM rendelet a kémiai kóroki tényezők hatásának kitett munkavállalók egészségének és biztonságának védelméről. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a2000005.itm> Letöltve: 2023.09.25. – 4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol 100 C. A review of human carcinogens. Part C: Arsenic, metals, fibres, and dusts/ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2009: Lyon, France) – 5. Dr. Dienes Sándor: Munkaorvostan tüneti és kórtani útmutatóval II. kiadás, Kolozsvár, 2018 – 6. https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx Letöltve: 2023.09.24. – 7. 1/2013/2023. számú Ajánlás vancomycin hatóanyagot tartalmazó orális gyógyszerformák magisztrális készítéséhez Egészségügyi Szakmai Kollégium Gyógyszerellátási Gyógyszerészet Tagozat – Kórházi Klinikai Gyógyszerészet Tagozat – OGYÉI javaslat egységes eljárási gyakorlat kialakítására 2. módosított változat (2023. július 11.) https://ogyei.gov.hu/dynamic/Ajanlasok/1_2013_2023_Ajanlas_vancomycin_vegleges.pdf – 8. Klórampenikol biztonsági adatlap az (EK) 1907/2006 (REACH) Rendelet szerint. https://magilab.hu/wp-content/uploads/2018/05/Chloramphenicol_bt.pdf Letöltve: 2023.09.20. <https://doi.org/10.31381/perfilesingenieria.v20i20.6318> – 9. Metronidazol biztonsági adatlap az (EK) 1907/2006 (REACH) Rendelet szerint. https://magilab.hu/wp-content/uploads/2018/05/METRONIDAZOLUM_bt.pdf Letöltve: 2023.09.20. <https://doi.org/10.31381/perfilesingenieria.v20i20.6318> – 10. Papastergiou J, Smiley T. Evaluation of Current Hazardous Drug Exposure Control in Community Pharmacy. J Pharm Technol. 2022 Jun;38(3):155-158. <https://doi.org/10.1177/87551225211072743>

Balmazpharm Kft., Őrangyal Gyógyszertár, 4060 Balmazújváros, Bocskai u. 2-4.
Levelező szerző: jozsef.drbaka@gmail.com

A Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar közleménye a 75, 70, 65, 60 és 50 éve végzett gyógyszerészek részére

A Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara örömmel ápolja azt a hagyományt, hogy volt hallgatóinak jubileumi díszoklevelet adományoz.

Azok a gyógyszerészek, akik diplomájukat az Egyetem jogelődjeinél:

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

1949-ben, 1954-ben, 1959-ben, 1964-ben, illetve 1974-ben szerezték meg,

2024. április 30-ig a Gyógyszerésztudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26. fszt. 16.) nyújthatják be kérelmüket a platina, a rubin, a vas, a gyémánt, illetve az arany díszoklevél igénylése végett.

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

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



CIRKADIÁN RITMUS ÉS BÉLMOTILITÁS: A BÉL FIZIOLÓGIÁS MŰKÖDÉSÉRE ÉS A SZÉKREKEDÉSRE VONATKOZÓ KÖVETKEZMÉNYEK

Adaptálva: Duboc H, et al. Disruption of Circadian Rhythms and Gut Motility: An Overview of Underlying Mechanisms and Associated Pathologies. J Clin Gastroenterol. 2020;54(5):405-414.¹

CIRKADIÁN RITMUS

A humán fiziológiás működést egy **24 órás belső óra** irányítja, amely biztosítja, hogy a folyamatok a nap biológiai legjelentősebb szakaszában menjenek végbe.¹

A CIRKADIÁN RITMUS AZONBAN DESZINKRONIZÁLT VÁLHAT

Szinkronizált
cirkadián ritmus

SCN

Deszinkronizált
cirkadián ritmus

EGYENSÚLY



EGYENSÚLY-
VESZTÉS

Vastagbél-motilitás

Reggeli HAPC-k*



Séta/mozgás és táplálkozás



Vékonybél-mozgás

Gyakoriság



Béltartalom mozgatás



Következmény

- Normál emésztés és bélmozgás
- Egyensúlyban lévő mikrobióta²

- Puffadás³ • Hasi fájdalom³
- IBS-C³ • Székrekedés³
- Egyensúlyát veszített mikrobióta²

*HAPC=nagy amplitúdójú towaterjedő kontrakció

IBS-C = irritábilis bél szindróma
székrekedés-dominált formája



MI BEFOLYÁSOLJA A CIRKADIÁN RITMUST?

A **cirkadián ritmus fő szabályozója** a nucleus suprachiasmaticus (SCN) irányítása alatt álló **melatonin-szekréció**.¹



Alvási mintázat megváltozása:¹

- Váltott műszak, stressz



Időzóna átváltozással járó utazás⁴



Fizikai aktivitás változásai



Táplálkozásbeli változások: • Koplalás

Hatással vannak a melatonin-szekrécióra

A BISZAKODIL AZ ÉJSZAKA SORÁN KIALAKULÓ MEGKÖNNYEBBÜLÉST NYÚJT⁵

Esti gyógyszerbevitelnél: a természetes cirkadián ritmust utánozza a **perisztaltika előidézése** és a bélben történő **folyadékszekréció** vonatkozásában.^{6,7}

A BISZAKODIL A CIRKADIÁN RITMUSSEL ÖSSZHANGBAN HAT¹



**Visszaállítja az
egészséges bélmotilitást¹**

Forrás: 1. Duboc H, et al. Disruption of Circadian Rhythms and Gut Motility: An Overview of Underlying Mechanisms and Associated Pathologies. J Clin Gastroenterol. 2020;54(5):405-414. 2. Khalif IL, et al. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. Dig Liver Dis. 2005;37: 838-849. 3. Hoogerwerf WA. Biologic clocks and the gut. Curr Gastroenterol Rep. 2006;8:353-359. 4. Mearin F, et al. Traveler's constipation. Am J Gastroenterol. 2003;98:507-509. 5. Alkalmazási előírás - Dulcolax® 5 mg gyomornedv-ellenálló bevont tabletta 6. Hamid SA, et al. Bisacodyl and high-amplitude-propagating colonic contractions in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998;27:398-402. 7. Kamm MA, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:577-583

A Dulcolax® 5 mg gyomornedv-ellenálló bevont tabletta vény nélkül kapható biszakodil hatóanyagú, hashajtó gyógyszer, szoptatás ideje alatt is alkalmazható.

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST!
A Dulcolax® 5 mg gyomornedv-ellenálló bevont tabletta



Opella Healthcare Commercial Kft. Gyógyszerészet 66-84-198
1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet, telefon: (+36 1) 505 0050
Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.dulcolax.hu
MAT-HU-2301256 (2023.10.20.)

sanofi

Dulcolax®

Hashajtók

A SZEMÉLYRE SZABHATÓ MEGOLDÁS

Magyarország első számú hashajtó termékcsaládja*

Dulcolax® 5 mg gyomornedv-ellenálló bevont tabletták

biszakodil
hatóanyaggal



TABLETTA

- akár már egy tabletták is elég lehet a székrekedés kezelésére

Dulcolax® 7,5 mg/ml belsőleges oldatos cseppek

nátrium-pikoszulfát-monohidrát
hatóanyaggal



ORÁLIS CSEPPEK

- praktikus és könnyű adagolás
- személyre szabható dózizálás
- nyelési nehézségekkel küzdő személyeknek is

Dulcolax® 10 mg végbélkúp

biszakodil
hatóanyaggal



KÚP

- gyors hatás

6-12 órán belüli hatás – esti gyógyszeralkalmazás esetén reggelre bekövetkező megkönnyebbülés.

Általában 20 (10-30) percen belül jelentkező hatás.

Alkalmazható a szoptatás ideje alatt.

4 éves kortól alkalmazható.

Gyermekeknek és serdülőknek csak orvosi javaslatra adható.

10 éves kortól alkalmazható.

..... **Bővebb információért olvassa el a gyógyszerek alkalmazási előírásait!**

DULCOLAX®
5 mg gyomornedv-
ellenálló bevont
tabletták



DULCOLAX®
7,5 mg/ml
belsőleges oldatos
cseppek



DULCOLAX®
10 mg
végbélkúp



A Dulcolax® 5 mg gyomornedv-ellenálló bevont tabletták és a Dulcolax® 10 mg végbélkúp biszakodil hatóanyagú, vény nélkül kapható hashajtó gyógyszerek.
A Dulcolax® 7,5 mg/ml belsőleges oldatos cseppek nátrium-pikoszulfát hatóanyagú, vény nélkül kapható hashajtó gyógyszer.

* Az IQVIA 2022. évi adatok alapján a legnagyobb darabszámban értékesített termék a 03C LAXATIVES piacon.

Opella Healthcare Commercial Kft. 1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet, Telefon: (+36 1) 505 0050,
Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055, Web: www.sanofi.hu, www.dulcolax.hu MAT-HU-2301260 (2023.10.20.)

sanofi

Bertalan Ádám¹, Erdélyi Lóránd^{2,3}, Király Gyula⁴, Dinya Elek⁵

Elektronikus lázlap és betegszintű gyógyszerelés a Karolina Kórházban

Célunk a medikai rendszerbe integrálva létrehozni egy olyan betegszintű gyógyszer-adminisztrációs modult, amely korszerű döntéstámogatási eszközöket tartalmaz, felhasználóbarát felületével segíti az adminisztrációs hibák elkerülését. A fejlesztést az EFOP-2.2.18-17-2017-00018 pályázat finanszírozásában a Hospitely Kft. közreműködésével hajtottuk végre. Az elektronikus lázlap és benne a betegszintű gyógyszer-adminisztrációs felület 2021-ben elkészült. Jelenleg Mosonmagyaróváron a Karolina Kórházban a Belgyógyászati, a Rehabilitációs, és a Krónikus Osztályokon segíti a munkánkat, tesztelését Győrben, a Petz Aladár Egyetemi Oktatókórházban (PAEOK) is elkezdtek. Elsőként az Infektológiai Osztályon, majd az I. Belgyógyászati Osztályon. A terápiák rögzítését és a gyógyszereszi revíziót az osztályokon a gyógyszerészek végzik el. Szükség esetén a kezelőorvossal konzultálnak, és a javításokat is átvezetik. Ennek köszönhetően a centralizált betegszintű gyógyszerelosztás során az asszisztencia az E-lázlap ellenőrzött adatai alapján dolgozhatnak. Egy korszerű és nemzetközi viszonylatban is jelentős rendszert sikerült kialakítani, melynek jól strukturált adatállománya megalapozza többek között a mesterséges intelligencia (MI) alapú döntéstámogatás fejlesztésének lehetőségét.

Kulcsszavak: elektronikus betegdokumentáció, betegszintű gyógyszerelosztás

BEVEZETÉS

Az elektronikus betegdokumentáció fejlődése

Az egészségügyi ellátás során óriási adatmennyiség keletkezik, amelynek hagyományos papír alapú tárolása mind költség, mind feldolgozhatóság szempontjából szinte kezelhetetlen. Érthető módon, amint a számítástechnika fejlettsége elérte a szükséges szintet, megjelentek az egészségügyi dokumentáció digitalizálására irányuló kezdeményezések. Az első tudományos publikációk 1992-ben jelentek meg, amelyekben még a számítógép alapú betegdokumentációs rendszer (CPR System) kifejezést használták. Az elektronikus betegdokumentáció megnevezést (Electronic Health Record, EHR System) 1993-ban publikálták

Electronic medical records and patient level medication management in Karolina Hospital

Our aim is to create a patient-level medication management module in our hospital information system that contains modern decision support services and has a user-friendly interface to help us avoid administrative errors. The development was completed with the collaboration of Hospitely Ltd. and was financed by EFOP-2.2.18-17-2017-00018. We finished the electronic medical record and the patient-level medication management system in it in 2021. It helps our work currently in Mosonmagyaróvár at Karolina Hospital in the Internal Medicine, Rehabilitation, and Chronic Department, but we also started testing it in Győr at the PAEOK in the Internal Medicine Department I. Therapies are recorded in the hospital wards with the assistance of pharmacists, who also do the pharmacist revision. If necessary, they consult with the competent physician and make the necessary corrections to the medication. Accordingly, the assistants in centralized patient-level medication preparation can work with verified information from the electronic medical record. We created a modern and internationally valid system whose well-structured data set lays the foundation for the development of artificial intelligence (AI)-based decision support.

Keywords: electronic health record, patient-level drug distribution

Rövidítések jegyzéke

CPR	computer-based patient record (számítógép alapú betegdokumentációs)
DRP	drug-related problems (gyógyszereléssel összefüggésbe hozható probléma)
EESZT	Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér
EHR	Electronic Health Record (elektronikus egészségügyi dokumentáció)
MedRec	medication reconciliation (a gyógyszeres terápia egyeztetése)
MERIS	medicine risk score (a gyógyszereléssel kapcsolatos kockázat mutatója)
MR	Medication Review (a gyógyszeres terápia validálása)
NFC	near field communication (rövid hatótávolságú kommunikáció)
RFID	radio frequency identification (rádiófrekvenciás azonosítás)

először, de a 2000-es évek elejéig a korábbi megnevezés volt használatban. 2010-től pedig már jelentek meg olyan közlemények is, amelyekben az EHR rendszer alkalmazása és a gyógyszereszi tevékenység összefonódik olyan területeken, mint a gyógyszerelés egyeztetése a mellékhatások elkerülése érdekében az



Bertalan Ádám diplomáját a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán szerezte meg 2012-ben, majd 2015-ben gyógyszerellátási szakgyógyszerészetből, valamint 2019-ben kórházi – klinikai szakgyógyszerészetből szerzett szakvizsgát. 2022 őszétől a Semmelweis Egyetem Doktori Iskola-jának PhD-hallgatója. Kutatási területe az innovatív orvosi és gyógyszerészi döntéstámogatás. 2016 óta tölti be a mosonmagyaróvári Karolina Kórház – Rendelőintézet főgyógyszerési pozícióját, és aktívan részt vett/vesz a Hospitely Kft. 2018-ban indult E-lázip fejlesztésében, amely projekt bemutatásával az 2023. évi Rozsnyai Mátyás Emlékversenyen II. helyezést ért el, és elnyerte a Magyar Gyógyszerészi Kamara különdíját.

intézmények közötti átadáskor, vagy klinikai gyógyszerész bevonása a háziorvosi praxisban megjelenő betegek gyógyszerelésének felülvizsgálatába. A klinikai gyógyszerészet térnyerésének és a technológia fejlődésének köszönhetően az ilyen jellegű publikációk száma mára meghaladta a 200-at.

Az egészségügyi adatok strukturálásának jelentősége

Az elektronikus bejegyzéseket elsősorban az egészségügyi ellátórendszer különböző pontjai közötti kommunikáció hatékonyabbá tétele céljából hozták létre, emellett a retrospektív vizsgálatok kivitelezését is jelentősen megkönnyíti. A számítógépek fejlődésével egyre szofisztikáltabb rendszereket fejlesztettek, de még ma sem minden esetben állnak rendelkezésre jól definiált, konszenzuson alapuló szabályrendszerek, amik alapján az adatokat strukturálni lehet. Az új rendszerek is nagyon sok adatot tárolnak „ömlasztett” szöveges formátumban. Az ilyen strukturálatlan adat feldolgozása és értékelése nagy energiát és szakértelmet igényel.

A modern eszközök, mint például a gyógyszeres magoló automaták vagy az intelligens medikai kocsik illesztése pedig egyenesen megköveteli a medikai rendszerektől a strukturált adatrögzítési lehetőséget.

GYÓGYSZERÉSZET A FEKVŐBETEG-ELLÁTÁSBAN

A klinikai gyógyszerészet fejlődése

A gyógyszerészek részvétele a gyógyszeres terápia

összeállításában és felülvizsgálatában hosszú múltra tekint vissza. Már az 1970-es évektől jelentek meg olyan közlemények, melyek a gyógyszerészi intervenció pozitív hatását igazolták. A klinikai gyógyszerészek szerepe területenként nagy mértékben eltér. Míg egyes országokban elengedhetetlen részét képezik a gyógyszeres terápia összeállításáért felelős munkacsoportnak, addig más országokban – köztük Magyarországon is – csak az elmúlt egy évtizedben kezdett elterjedni a gyógyszerészek aktív részvétele a fekvőbeteg-ellátó osztályok munkájában. A tevékenységet az egyes országok törvényhozó testületei szabályozzák. Mivel a hazánkban jelenleg hatályban lévő OGYÉI módszertani levelek nem minden folyamatra térnek ki kellő részletességgel, a szakmai kollégium folyamatosan dolgozik a módszertan felülvizsgálatán, kiegészítésén. Az EFOP 1.8.0 pályázat keretében 2018-ban mindkét klinikai gyógyszerészi tevékenységhez készült részletesebb szakmai iránymutatás, de csak a betegsúlyú gyógyszerelésről szóló került publikálásra módszertani ajánlás formájában.

Gyógyszerészi revízió (medication review, MR)

A gyógyszeres terápia a fekvőbeteg ellátás egyik legköltségesebb, és legkockázatosabb eleme. A gyógyszerelési hibák előfordulása megnyújtja az ápolást, és növeli a rehospitalizáció valószínűségét. A gyógyszerek mellékhatásai ellen alkalmazott újabb gyógyszerek nem csak a terápiás költséget növelik, hanem a gyógyszereléssel összefüggésbe hozható problémák (drug-related problems, DRP), köztük az újabb gyógyszer mellékhatások megjelenésének valószínűségét is. Ezért a gyógyszeres terápia optimalizálásának betegbiztonsági és gazdasági szempontból nagy jelentősége van, és ez teszi szükségessé a klinikai gyógyszerészek alkalmazását. A definíció szerint a terápia gyógyszerészi felülvizsgálatának célja az optimalizálás, mellyel csökkenthető a mellékhatásból vagy kölcsönhatásból származó DRP előfordulása, valamint az anyagi ráfordítás. A MR fogalma elválasztandó a gyógyszerészi validációtól. Míg előbbi a terápia szisztematikus felülvizsgálatát jelenti, melyet a klinikai gyógyszerész a betegágy mellett végez, addig az utóbbi a gyógyszerelő-automatával végzett gyógyszereléshez kapcsolható, és a célja az elrendelés az automata számára feldolgozható formára alakítása, valamint a beteg ismerete nélkül is kiszűrhető írási hibák javítása.

Az MR egyik elsődleges célja a beteg számára nem megfelelő, vagy indokolatlanul használt gyógyszerek megtervezett és felügyelt leépítése. A gyógyszerek számának csökkentésével javítható a beteg *compliance*-e, és kiküszöbölhetőek a gyógyszerek közötti kölcsönhatásokon alapuló ártalmak, vagy gyógyszerhatás elmaradások. A gyógyszereléssel kapcsolatos kockázati mutató (medication error score, MERIS) számításánál nagy súllyal szerepel a gyógyszerek számossága, ami abból adódik, hogy az együttesen alkalmazott gyógyszerek számának növekedése önmagában is nagy kockázat emelkedést jelent. A gyógyszerrosta ennek a kockázatnak a csökkentését célozza meg. Kivitelezéséhez szükséges feltételek, hogy a folyamatot felügyelő egészségügyi szakember ismerje a beteget, hozzáférjen annak egészségügyi dokumentációjához, és hogy a beteg a beavatkozáshoz hozzájáruljon, azt elfogadja. A magyar jogszabályi környezet, és a felelősségi körök felosztásának gyakorlata szerint a gyógyszerész az orvossal közösen tudja végezni ezt a feladatot.

A BETEGDOKUMENTÁCIÓ NAPJAINKBAN MAGYARORSZÁGON

Mára hazánkban is fejlett EHR rendszerek állnak rendelkezésre, a párhuzamos papír alapú dokumentáció vezetését legtöbb esetben még mindig megkövetelik a jogszabályok. A kettős adminisztráció eltörlése jelentős terhet venne le az egyébként is túlterhelt egészségügyi személyzet válláról. A gyógyszeres terápia nyomon követhetőségének tekintetében hatalmas előrelépést jelentett az e-recept bevezetése, aminek köszönhetően a járóbeteg ellátás keretében alkalmazott gyógyszerekről precíz és jól strukturált adatbázis jött létre. A fekvőbeteg-ellátásban azonban a gyógyszerelés strukturálatlan formában, a zárójelentések részeként kerül mentésre az EESZT-ben. Mivel a digitális kórlapok szerkezetére és az alkalmazott terápia leírására nincs egységesen alkalmazott protokoll, a szövegezés nagyon heterogén és sokszor hiányos. Ezeknek az adatoknak az elektronikus kiértékelése erősen akadályozott. Az elektronikus lázlap rendszerek elterjedésével az intézmények rendelkezni fognak a betegellátás során alkalmazott terápia strukturált leírásával, melyből az EESZT-ben egy egységesített gyógyszerelési adattáblát hozhatunk létre. Ez az adatvagyon aztán felhasználható lenne a gyógyszeralkalmazási statisztikák, szezonális trendek feltérképezésére, segítségül szolgálna a helyes és helytelen

gyógyszeralkalmazási gyakorlatok felkutatásában és a szakmai irányelvek kidolgozásában, valamint nagy hasznát vehetnénk a gyógyszergazdálkodási stratégia tervezésében is. Mindezek mellett a napi klinikai gyakorlatban jelentősen megkönnyítené a kezelő orvosok munkáját a korábbi kezelések áttekinthetősége révén. A klinikai gyógyszerészek hozzáférése az adatállományhoz pedig megalapozná a szakszerű MedRec (medication reconciliation) széles körű elterjedését hazánkban.

E-LÁZLAP FUNKCIÓ A HOSPITALY MEDMÁTRIX RENDSZERBEN

A projekt mérföldkövei

A gyógyszer csomagoló automaták térnyerésével egyre több medikai rendszer nyújt lehetőséget valamilyen lokális adatstruktúrában a betegsintű gyógyszerelés adminisztrációjára. Egyike ezeknek a Hospitaly Kft. által fejlesztett Hospitaly medMátrix rendszer E-lázlap funkciója, melynek fejlesztése 2018-ban indult párhuzamosan a Petz Aladár Egyetemi Oktatókórházban Győrben, és a Karolina Kórházban Mosonmagyaróváron. A projektet a betegbiztonság növelését célzó EFOP-2.2.18-17-2017-00018 pályázaton nyert összegből finanszíroztuk. A pályázat keretében a gyógyszer-adminisztrációs rendszeren kívül NFC (near field communication) / RFID (radio frequency identification) alapú betegazonosítás, elektronikus ápolási dokumentáció, valamint a higiénés eszközpark fejlesztése valósult meg.

Az új eszközök beszerzése és a működtetéshez szükséges vezeték nélküli hálózat kiépítése 2019-re megvalósult, de a szoftveres elemek fejlesztése lassabb ütemben haladt, mint vártuk. A Covid-19-pandémia által előidézett *vis maior* helyzet tovább nehezítette a munkánkat. A korlátozások és a résztvevők váratlan feladatai miatt a tesztelés és hibajavítás háttérbe szorult.

A 2021. év júliusában a járvány mérséklődésével lehetőségünk nyílt a projekt folytatására. Megkezdtük a tesztelést, először a Mosonmagyaróvári Karolina Kórházban, majd nem sokkal később a Győr-Moson-Sopron Vármegyei Petz Aladár Egyetemi Oktató kórházban is. 2021 novemberében a Karolina Kórházban elkezdtük a rendszer éles alkalmazását az Összevont Belgyógyászati Osztályon és a Sebészeti – Traumatológiai Mátrixosztályon, majd 2022-ben az újra induló Rehabilitációs Osztályra is kiterjesztettük.

Gyógyszer	Elrendelő	2023.05.13				2023.05.14				2023.05.15				2023.05.16				2023.05.17			
		Reggel	Dél	Este	Egyéb	Reggel	Dél	Este	Egyéb	Reggel	Dél	Este	Egyéb	Reggel	Dél	Este	Egyéb	Reggel	Dél	Este	Egyéb
FORXIGA 10 MG FILMTABLETTA 30x1 bubor	52235	1				1				1				1				1			
PRABEGIN 75 MG KEMÉNY KAPSZULA 56x buboré	52235	1		1		1		1		1		1		1		1		1		1	
BISOGAMMA 5 MG FILMTABLETTA 30x (35x22	52235	1				1				1				1				1			
MODUXIN MR 35 MG RETARD TABLETTA 60x	52235	1		1		1		1		1		1		1		1		1		1	
COVERCARD 5 MG/5 MG TABLETTA 30x	52235	1				1				1				1				1			
CARDURA XL 4 MG MÓDOSÍTOTT HATÓANYAGLEADÁSI	52235	1		1		1		1		1		1		1		1		1		1	
FRONTIN 0,25 MG TABLETTA 100x	52235			1				1				1				1				1	
COVEREX-AS 5 MG FILMTABLETTA 30x	52235			1				1				1				1				1	
FURON 40 MG TABLETTA 50x	52235	1				1				1				1				1			
KALDYUM 600 MG RETARD KAPSZULA 100x	52235		1				1				1				1				1		
TEGRETOL CR 200 MG MÓDOSÍTOTT HATÓANYAGLEADÁSI	52235	1		1		1		1		1		1		1		1		1		1	
TOUJEO 300 EGYESÉGMIL DOUBLESTAR OLD.INJ.ETT.INJ.T	52235	30				30				30				30				30			
APIDRA 100 EGYESÉGMIL OLDATOS INJEKCIÓ ELŐRETÖLT	52235	10	10	10		10	10	10		10	10	10		10	10	10		10	10	10	

1. ábra Képernyőfelvétel a Hospitaly E-lázlap moduljának gyógyszerelés felületéről

A gyógyszerelés lekérdezése

A Hospitaly medMátrix újonnan kialakított E-lázlap moduljának a betegszintű gyógyszereléshez készült felületét úgy terveztük meg, hogy terápia könnyen áttekinthető legyen, és a centralizált gyógyszerosztásban az asszisztencia ez alapján el tudja végezni a napi gyógyszeradagolók feltöltését. Az 1. ábrán egy valós gyógyszerelés megjelenítéséről készült képernyőfelvétel látható. A megjelenítést a kórházunkban korábban is használt papír alapú gyógyszerelő lap mintájára alakítottuk ki, és kiegészítettük interaktív funkciókkal a módosítások gyors és hatékony rögzíthetőségének érdekében. A táblázatban színekkel elkülönítjük egymástól a noninvazív (pl.: orális, lokális) és az invazív (pl.: parenteralis) gyógyszereket. Ezen felül a gyógyszerek rögzítésekor megadhatjuk, hogy az adott gyógyszerelési esemény gyógyszereit a centralizált gyógyszerosztásban vagy az osztályos készletből kívánjuk kiszolgáltatni.

Emellett exportálható a rendszerből pdf formában is egy az adott osztályon a tárgynapon beadandó gyógyszerek listája, ami az ápoló személyzetnek nyújthat segítséget a gyógyszerelés visszaellenőrzésében, valamint az ápolási modul használata esetén a medMátrix mobil applikációban is kezelhető a gyógyszerelés. A mobil eszköz figyelmezteti az ápolókat a gyógyszerbeadások esedékességéről, és lehetőséget biztosít a gyógyszerek beadásának rögzítésére a beteg és a gyógyszeres doboz NFC azonosítása mellett, beleértve a feltételeken elrendelt gyógyszereket is.

A gyógyszerek elrendelése

A papíralapú adminisztrációs rendszerhez képest nagy előnyt jelent, hogy a gyógyszerek kiválasztása a teljes PUPHA adatbázist, valamint a rögzített paren-

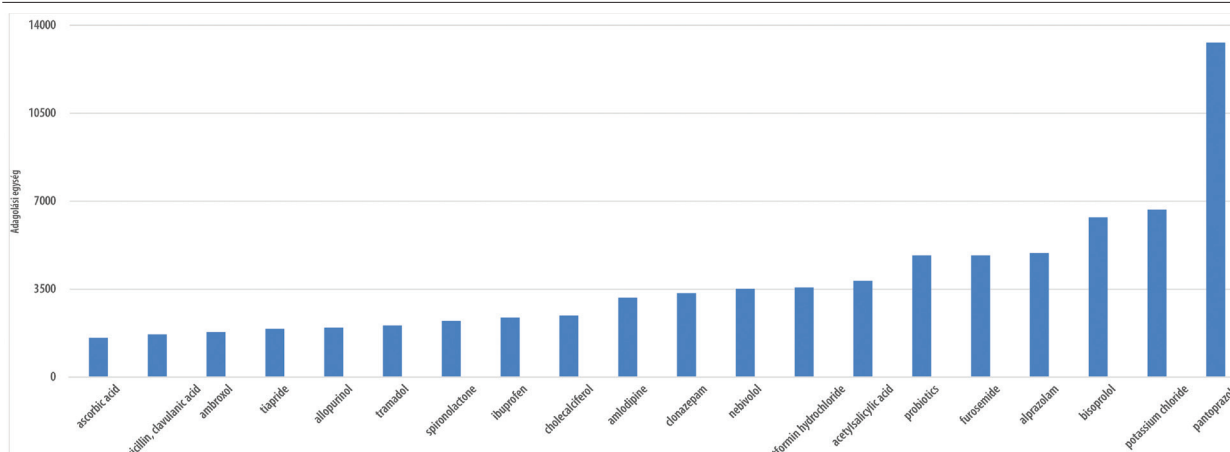
teralis protokollokat magába foglaló gyógyszerertári törzsből történik. A gyógyszerek elrendelésénél kettős indexelésű keresést alkalmaztunk, melyben az elrendelő személy készítménynév alapján tud keresni, és a kiválasztott készítményhez a rendszer automatikusan kilistázza az azonos ATC-csoportba tartozó készítményeket kiemelve közöttük azokat, melyek az osztályos készletben megtalálhatóak és a kórházi alaplistán szerepelnek. Az elrendelő készítményt ez utóbbi listából tudja a felhasználó kiválasztani. Így elkerülhető a nem létező gyógyszerkészítmények elrendelése, valamint növelhető az orvosok együttműködése az alaplista megfelelő alkalmazásában. Ezt követően megadhatjuk az adminisztráció módját, kiválaszthatjuk az adagolási sémát, az elrendelő orvost és a kiszolgáló raktárkészletet, valamint beállíthatjuk az elrendelési intervallumot. A rögzíteni kívánt napi beadási események egy táblázatban megjelennek, melyben az időpontokat és a mennyiségeket tetszés szerint módosíthatjuk, lehetőséget biztosítunk feltételeken adagolandó gyógyszerek rögzítésére.

A terápia folytatása

A különböző osztályokon eltérő arányban, de gyakran előfordul, hogy a gyógyszeres terápiát változatlan formában folytatják. A gyors rögzítés érdekében kialakítottunk egy terápia tovább rendelés funkciót, mellyel egy kiválasztott nap gyógyszer beadási eseményei részben vagy egészben másolhatóak egy tetszőleges időintervallumra. Ennek köszönhetően a terápia akár vizit közben közvetlenül rögzíthető az E-lázlapon, és kizárhatjuk a másolásból adódó hibák előfordulását, tehát a rendszer használata az egészségügyi dolgozók tehermentesítése mellett jelentősen hozzájárul a betegbiztonság növeléséhez is. A terápia tovább rendelésére szolgáló számítóképes ablak a 2. ábrán látható.

elrendelt gyógyszerei.		
☒	Gyógyszer	Időpont
☒	DICETEL 50 MG FILMTABLETTA	2023.04.26 19:00
☒	DICETEL 50 MG FILMTABLETTA	2023.04.26 07:00
☒	DICETEL 50 MG FILMTABLETTA	2023.04.26 12:00
☐	AMLODIPIN-TEVA 5 MG TABLETTA	2023.04.26 19:00
☒	NEBIBETA 5 MG TABLETTA	2023.04.26 19:00
☒	ASPIRIN PROTECT 100 MG GYOMORNEDV ELLENÁLLÓ BEVONT TABLETTA	2023.04.26 07:00
☒	NEBIBETA 5 MG TABLETTA	2023.04.26 07:00
☒	MYDETON 150 MG FILMTABLETTA	2023.04.26 12:00
☒	EGIRAMLON 10 MG/5 MG KEMÉNY KAPSZULA	2023.04.26 07:00
☒	NITROMINT 2,6 MG RETARD TABLETTA	2023.04.26 07:00
☒	NARVA SR 1,5 MG RETARD TABLETTA	2023.04.26 07:00

2. ábra Képernyőfelvétel a Hospitely E-lázip modujának továbbrendelés ablakáról



3. ábra Diagram a 20 leggyakrabban használt hatóanyag megoszlásáról 2022. 01. 01. és 2023. 09. 07. között

TAPASZTALATOK

A rendszer éles üzemű használatának kezdete óta naponta 50–70 beteg gyógyszerelését rögzítjük az E-lázipra, és gyógyszerelünk ki a digitális adatok alapján az Összevont Belgyógyászati Osztályra és a Rehabilitációs Osztályra. Egyelőre a centralizált gyógyszerosztásban érintett gyógyszerek rögzítésére koncentráltunk, és a parenterálisan adagolt gyógyszerek kettős adminisztrációjától eltekintettünk. A 2022. január 1. és 2023. szeptember 7. között 134901 db gyógyszerbeadási rekordot rögzítettünk. A centralizált gyógyszerosztásban 768-féle gyógyszert kezeltünk, és fekvőbeteg esetenként átlagosan 96.15 adagolási egységnyi gyógyszert szolgáltatunk ki. A legtöbbet használt gyógyszer a pantoprazol volt, mely a fent nevezett időszakban 13 330 alkalommal került beadásra. A 3. ábra a húsz leggyakrabban használt gyógyszer rangsorát mutatja.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönet a családomnak, akiknek a megértése és támogatása nélkülözhetetlen a munkám sikerességéhez.

Köszönet Erdélyi Lórándnak, aki a PAEOK klinikai gyógyszerészeként sok hasznos ötlettel szolgált a fejlesztéshez.

Irodalom

- ISO/DTR 20514, Health Informatics – Electronic Health Record – Definition, Scope, and Context, 2004. – 2. ISO/IEC 20546-2019, Information technology. Big data. Overview and vocabulary, 2020 – 3. Hanken MA. Preparing physicians for a computer-based patient record system. J AHIMA. 1992 Oct;63(10):95-100. PMID: 10121116. – 4. Heffernan H. Federal government calls for computer-based patient records. Comput Healthc. 1992 Jul;13(7):51-2. PMID: 10119508. – 5. WHITTOME, H. Overview of electronic health record (EHR). AMRO, 1993, 34.4: 13-15. – 6. Boockvar KS, Livote EE, Goldstein N, Nebeker JR, Siu A, Fried T. Electronic health records and adverse drug events after patient transfer. Qual Saf Health Care. 2010 Oct;19(5):e16. doi: 10.1136/



qshc.2009.033050. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20724395; PMCID: PMC2965207. — **7.** Milone AS, Philbrick AM, Harris IM, Fallert CJ. Medication reconciliation by clinical pharmacists in an outpatient family medicine clinic. J Am Pharm Assoc (2003). 2014 Mar-Apr;54(2):181-7. doi: 10.1331/JAPhA.2014.12230. PMID: 24531920. — **8.** Barnsteiner JH. Medication Reconciliation. In: Hughes RG, editor. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Apr. Chapter 38. PMID: 21328749. — **9.** Bertalan Á, Erdélyi L, Dinya E, Az elektronikus betegdokumentáció klinikai gyógyszerészeti vonatkozásai: XXXV. Neumann Kollokvium 2022 — **10.** Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 20;2(2):CD008986. doi: 10.1002/14651858.CD008986.pub3. PMID: 26895968; PMCID: PMC7119455. — **11.** EFOP-1.8.0-

VEKOP-17-2017-00001: Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése 2018 — **12.** OGYI-P-69-2008/2012: Az OGYI módszertani levele betegre szabott gyógyszeresztás végzéséről — **13.** OGYI-P-67-2008/2012: Az Országos Gyógyszerészeti Intézet módszertani levele a betegágy melletti gyógyszerészeti tanácsadásról — **14.** Engi Zs, Matuz M, Soós G, Hajnal F, Szökő É, Viola R, Csopor D, Benkő R. Gyógyszerrosta: a racionális gyógyszeres terápia meghatározó eleme Deprescribing: an essential part of rational pharmacotherapy.. Orv Hetil. 2023 Jun 18;164(24):931-941. Hungarian. doi: 10.1556/650.2023.32782. PMID: 37330979. — **15.** Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Rungby J, Andersen LV, Bonnerup DK, Brock B. Detection of Patients at High Risk of Medication Errors: Development and Validation of an Algorithm. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016 Feb;118(2):143-9. doi: 10.1111/bcpt.12473. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26299815.

¹Karolina Kórház – Rendelőintézet, Mosonmagyaróvár

²Széchenyi István Egyetem, Egészség- és Sporttudományi Kar, Győr

³Győr-Moson-Sopron Vármegyei Petz Aladár Egyetemi Oktatókórház, Győr

⁴Hospitály Egészségügyi Informatikai Kft., Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Digitális Egészségtudományi Intézet, Budapest

Levelező szerző: birdie.lipot@gmail.com



Pécsi kötelező szintentartó továbbképzés

A gyakorló gyógyszerészet aktualitásai

12 szakképesítés, 37 előadás
25 tanfolyami óra, 50 pont

Program és jelentkezés: GYOFTEX & www.gytk.pte.hu
Akkreditáció: PTE GYTK/2024.I./00013

Program és jelentkezés: GYOFTEX & www.gytk.pte.hu

←
2024/
03/8-10
→





Csupor Dezső

Melatonin: gyógyszer vagy cukorka?

Melatonin hatóanyag található számos gyógyszerben és táplálék-kiegészítőben is. Felhasználási területe a biológiai alvás-ébrenlét ritmus felborulásából eredő alvászavarok. Mint a szervezetben termelődő hormon, biztonságosnak tekintett, ugyanakkor túladagolása komoly veszélyeket rejlhet magában.

Kulcsszavak: melatonin, étrend-kiegészítő

Melatonin: medicine or candy?

Melatonin is an active ingredient found in many medicines and food supplements. It is used in several pharmaceuticals and medicinal products, for sleep disorders resulting from disruption of biological sleep-wake rhythms. As a hormone produced in the body, it is considered safe, but overdosing can pose serious risks.

Keywords: melatonin, food supplement

BEVEZETŐ

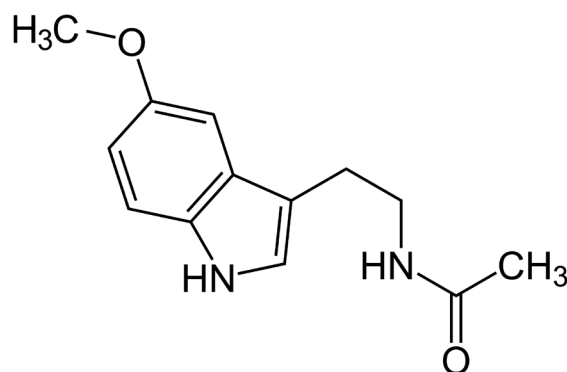
A címben feltett kérdésre látszólag egyszerű a válasz: a melatonin (1. ábra) gyógyszer, hazánkban 9 termék hatóanyagaként van forgalomban. Ezek egy részét a magyar hatóság engedélyezte, más készítmények centrális törzskönyvezés eredményeként kerültek forgalomba. Nyolc termék formája tabletta/filmtabletta/retard tabletta, egy belsőleges oldat. A termékek zöme alvászavarok kezelésére használható, ezek napi dózisa 2–5 mg melatonint tartalmaz. A készítmények egy részének javallata a biológiai alvás-ébrenlét ritmus felborulásából eredő alvászavarok, például az egyszerűen több időzónát átrepülők (jet lag) és a több műszakban dolgozók alvászavarának enyhítése. Más termékek primer insomnia rövid távú kezelésére javasoltak 55 éves vagy annál idősebb betegeknél. Érdekes módon az indikáció nem a dózissal, hanem az engedélyezés módjával mutat összefüggést (a centrálisan engedélyezett termékek indikációja szélesebb körű). A szélesebb alkalmazási kör vénykötelességgel is társul.



A retard tabletták indikációja ennél speciálisabb. Ezeket, napi 2–10 mg-os 2–18 éves autista vagy Smith–Magenis-szindrómában szenvedő gyermekek és serdülők álmatlanságának kezelésére lehet alkalmazni. Ez utóbbi szindróma genetikai eredetű, enyhe vagy mérsékelt értelmi fogyatékossgal, késleltetett beszéddel és gyenge nyelvi készségekkel, viselkedési problémákkal és alvászavarral jellemezhető ritka kórkép.

MIÉRT LENNE CUKORKA?

Az utóbbi időben fokozott érdeklődés irányul a melatoninra, elsősorban azért, mert ez a hatóanyag az USA-ban népszerűvé vált – olyannyira, hogy a legtöbb, onnan származó hír a túladagolásával, mellékhatásaival kapcsolatos. No, nem gyógyszerként, hanem jellemzően étrend-kiegészítőként adagolják túl, nem ritkán gyermekek is. Ami tulajdonképpen nem meglepő, hiszen a készítmények egy része cukorka vagy gumi-cukor...



1. ábra A melatonin szerkezete



Csutor Dezső a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Gyógyszerészeti Intézetének intézetvezető egyetemi tanára. Fő kutatási területe a természetes eredetű anyagok hatásosságának vizsgálata. A Magyar Fitoterápiás Munkacsoport vezetője. Több egyetemen oktat fitoterápiát gyógyszerész- és orvostanhallgatóknak. Szívégye az ismeretterjesztés, több blog, podcast alkotójaként működik közre. A pirulakalauz.hu oldal alapítója.

NEM JÁTÉK

Pedig a melatonin nem játék: ez a vegyület az alvási ciklust irányító hormon, amelyet a tobozmirigy termel, kiválasztását pedig a fény-sötétség ciklus változása befolyásolja. A hormon hozzájárul az elálmósodáshoz, ha kevés termelődik belőle, alvászavar alakulhat ki. A termelésre sok tényező hat, egyebek között az időzónaváltásokkal járó utazások is zavart okoznak az elválasztásban. Újabban az alvászavar eredetétől függetlenül, egyre szélesebb körben alkalmazzák, részben azért is, mert sokan úgy vélik: a melatonin használata kevesebb kockázattal jár, mint egyéb altatóké.

BIZTONSÁGOS, DE...

Az alvászavar kezelésére használt gyógyszerek között a melatonin a kifejezetten biztonságosak közé tartozik. Ami gyógyszerként biztonságos, az nem feltétlenül alkalmas élelmiszernek – ez a helyzet a melatoninnal is. A gyógyszer mellé (szerencsés esetben) egészségügyi szakember tájékoztatása is jár, és az alkalmazással kapcsolatos tájékoztatás – beleértve a beteg tájékoztatót is – csökkenti a helytelen használatból adódó kockázatot. Ha viszont élelmiszerként jutunk hozzá a termékhez, a szakmai tájékoztatás elmarad, s a fogyasztók alapvetően biztonságosabbnak vélik ugyanazt a vegyületet – jöllehet a kockázatok ugyanazok, mintha gyógyszerként fogyasztanák el.

A melatonin sokkal inkább gyógyszereszerű, mint élelmiszereszerű. Jelentős élettani hatásokkal rendelkezik, amelyeket ráadásul nem is tárt még fel teljesen a tudomány. Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet állásfoglalása szerint a központi idegrendszeren kívül egyéb szervek, szövetek működésére is hat, ezért elővigyázatosságból epilepsziában, asztmában, hangulat-, viselkedés és személyiségzavarban szenvedőknek alkalmazása nem aján-



2. ábra Melatonintartalmú gumicukor egy amerikai hipermarket kínálatában

lott. Túladagolás mérgezési tüneteket okozhat, és az alkalmazás során mellékhatások (emésztési és pszichés tünetek) jelentkezhetnek. Fokozhatja a nyugtatók-altatók hatását, aluszékonyságot idézhet elő, és ronthatja például a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A melatonin hosszú távú alkalmazásának biztonságossága nem bizonyított élelmiszerként történő használata esetében – éppen ezért élelmiszerként, így étrend-kiegészítőként (hiszen ezek is az élelmiszerek közé tartoznak) történő forgalmazása nem tekinthető biztonságosnak és engedélyezettnek sem. Nem meglepő, hogy a betiltott étrend-kiegészítők listáján számos melatonintartalmú termék is található.

USA: A ROSSZ PÉLDA

Sokkal rosszabb a helyzet az USA-ban, ahol a melatonint nyakra-főre, sokszor szinte desszertként, és nem ritkán gyerekek is fogyasztják (**2. ábra**). 2022-ben 44 538 olyan esetet rögzítettek a toxikológiai központokban, amikor 19 éves és fiatalabb személyeknél észleltek mellékhatásokat és mérgezési tüneteket melatoninszedést követően. Az esetek száma meredeken emelkedik, hiszen 2012-ben mindössze 8258 bejelentést regisztráltak. A sürgősségi ellátások száma a 2009–2012 közötti 382-ről 2017–2020 között 1782-re emelkedett. A 2012 és 2021 között bejelentett melatoninszedésből adódó 260 435 mérgezési esetből több mint 4000 esetben volt szükség kórházi kezelésre, és 287 gyermek került intenzív osztályra. Öt gyermeket kellett lélegeztetni, és ketten meghaltak.

Az esetek többsége – a tavalyi hívások közel 85%-a – 5 éves vagy annál fiatalabb gyermekeket érint. A mérgezés oka gyakran az, hogy az USA-ban a melatonintermékek egy része cukorkaként, rágógát-



lettaként vagy gumicukorként kerül forgalomba, és a gyógyszerként kapható altatókkal szemben a termékeket nem védi gyermekbiztos kupak.

Étrend-kiegészítőként az adagolási előírást sokan hajlamosabbak lazábban kezelni, ez is hozzájárul a túladagolási esetekhez. Túladagolás esetén a leggyakoribb tünet az álomosság. Nagyon nagy melatonin-adag bevétele esetén egyéb mellékhatások is jelentkezhetnek, mint például a bőr kipirulása, hasi görcsök, hasmenés, fénypontok megjelenése a szem előtt és fejfájás.

Egy felmérés rámutatott arra, hogy 2005 után a betegek az USA-ban egyre nagyobb dózisban kezdték szedni a melatonint, és a növekedés nemtől és demográfiai csoportoktól független volt. Ez aggodalomra adhat okot, hiszen a melatonin nagy dózisu és hosszú távú adagolásáról kevés adat áll rendelkezésre.

A melatonintartalmú étrend-kiegészítők eladásai az USA-ban 2016 és 2020 között mégis majdnem megháromszorozódtak (jelenleg kb. évi 1 milliárd dollár), ami részben a Covid-19-világjárvánnyal magyarázható. Egy tavalyi felmérés szerint 4 felnőttből több mint 1 használja rendszeresen, míg az 5–13 éves gyerekek közül majdnem minden ötödik szed melatonint. Teljességgel kizárható, hogy ezek a gyerekek időeltolódás vagy három műszakos munka miatt szenvednek alvászavarban. Ha egy gyermeknél alvászavar alakul ki, ott az alváshigiéne javítása hozhat javulást (legalapvetőbb tanácsok: több mozgás, korai, könnyű vacsora, kutyüzés és tévzés kizárása lefekvés előtt) – ha pedig ez nem elég, szakemberhez kell fordulni ahelyett, hogy melatoninnal tömnénk a gyereket.

HOGYAN LEHET BIZTONSÁGOSAN ALKALMAZNI?

A melatonin alapvetően biztonságos anyag – feltéve, ha megfelelő célra, megfelelő dózisban, megfelelő ideig, és megfelelő betegcsoport használja. A „melatonin-járvány” hazánkban eddig kevés káros következménnyel járt – legalábbis tudomásunk szerint. A Nemzeti Népegészségügyi Központ szerint 2010 óta 7 esetben jelentettek mellékhatást. Igaz, az étrend-kiegészítők mellékhatásának gyűjtésére dedikált, a lakosság számára is elérhető rendszer egészen 2023. november 23-ig nem létezett. A nutrивigilancia.hu oldalon ma már anonim módon jelenthetőek be az ilyen nemkívánatos hatások (is).

A biztonságosság szempontjából a dózis is kulcsfontosságú, hiszen a nemkívánatos hatások és a mérgezési tünetek terápiás adagot túllépve kerülnek előtérbe. Az alkalmazás időtartama is lényeges: a jet lag esetén a melatonint csak pár napig kell szedni, amíg az alvás-ébrenlét ciklus helyreáll. A vényköteles szereket legfeljebb 13 hétig lehet egyhuzamban alkalmazni. A tartós szedés fölösleges és kockázatokat hordoz. Fogyasztása bizonyos betegségekben, valamint várandós és szoptató nőknek, gyermekeknek ellenjavallt vagy nem javasolt.

Mindezek alapján talán belátható: nem a melatoninnal van gond, hanem a használat módja okozhat problémákat. Ez a vegyület kiváló példa arra, hogy ugyanaz az anyag gyógyszerként hasznos és biztonságos eszköz lehet, élelmiszerként viszont, nem megfelelően alkalmazva sokkal inkább veszélyforrás.

Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet
6725 Szeged, Szikra u. 8.

HELYREIGAZÍTÁS

A Gyógyszerészet 2024. januári számának 55. oldalán az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztály XXXII. Tudományos ülészakájának időpontja tévesen jelent meg.

A dátum helyesen: 2024. április 18–20.

A hibáért az érintettektől elnézést kérünk.

Kósa Dóra

Menopauza és kezelése

A változókori egy több éves életszakasz, amely magába foglalja az utolsó menstruáció időpontját, amelyet egy éven belül újabb már nem követ, valamint az azt rövid ideig megelőző és az azt követő időszakot. A klimax nem betegség: a kor előrehaladtával minden nő szervezetében bekövetkező hormonális változások következménye. Azonban az életminőséget rontó tünetekkel járhat, továbbá fokozza bizonyos szív-, ér-, idegrendszeri betegségek és a csonttraktus okozta törések kockázatát. A kezelés helyes megválasztása mindig annak függvényében történik, hogy mennyire súlyosak a változókori tünetek, illetve szerepel-e a kórelőzményben olyan betegség, amelyben nem javasolható a hormonpótló kezelés. Ezek figyelembevételével minden esetben nőgyógyász szakorvosnak kell meghoznia a döntést a terápiáról. Minden változókori lépő nőnek ajánlott az úgynevezett menopauza-szakrendelés felkeresése, ahol egy átfogó kivizsgálás után a tüneteket enyhítő gyógynövény alapú terápiát, indokolt esetben pedig hormonpótló terápiát javasolhat a szakorvos.

Kulcsszavak: menopauza, klimax, változókori, hormonpótló terápia

VÁLTOZÓKORI, KLIMAX, MENOPAUZA

A változókori, vagy más néven klimax a női szervezet hormonális átállásának időszaka, amely minden nőt érint jellemzően 45 és 60 éves kor között. A görög eredetű klimax szó jelentése „kritikus időszak”, amely az utolsó menstruációt követő állapotot jelöli. A Nemzetközi Szülészeti Nőgyógyászati Társaság (Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique, FIGO) definíciója szerint a változókori rövidebb-hosszabb, egyénenként eltérő időtartamú, de általában évekig tartó átmeneti időszak, amit a petefészkek tüszőhormon-termelődésének csökkenése jellemez. Azt az időpontot, amikor a petefészkek tüszőhormon-termelése lecsökken, majd végleg megszűnik és a rendszeres menstruáció elmarad, menopauzának nevezzük. A menopauza tehát inkább egy időpont, mint időtartam, amelyet utólag lehet megállapítani, annak az utolsó menstruációnak az időpontját jelenti, amelyet egy éven belül újabb már nem követ. A legtöbb nőnél néhány hónapig tartó menstruációs rendellenességek után minden visszazökken a rendes kerékvágásba, majd egy idő múlva megint rendszertelenné válik a ciklus, míg végül teljesen elmaradnak a menstruációk. Előfordulhat azonban az is, hogy minden előzmény nél-

Menopause and its treatment

The menopause is a period of several years in life that includes the last menstrual period, which is not followed by another one within a year, and the period that briefly precedes and follows it. Menopause is not a disease: it is the result of hormonal changes in all women as they age. It can, however, cause symptoms that impair quality of life and increase the risk of certain cardiovascular and neurological diseases and fractures caused by osteoporosis. The right choice of treatment will always depend on the severity of the menopausal symptoms and whether there is a medical history of a condition for which hormone replacement therapy is not recommended. These should always be taken into account when deciding on the therapy. All women entering the menopause are advised to visit a menopause clinic, where, after a comprehensive examination, the specialist to alleviate symptoms can recommend herbal therapy and, if appropriate, hormone replacement therapy.

Keywords: menopause, climax, hormone replacement therapy

kül, egyik hónapról a másikra beáll a klimax, amit legtöbbször valamilyen erős érzélem, trauma vált ki. Menopauzát követően a természetes úton történő megtermékenyítés már nem lehetséges. A petefészkek öregedése, ebből következően a petesejtek mennyiségének fokozatos csökkenése 35 éves kor felett kezdődő, természetes, elkerülhetetlen folyamat, amely évekig tünetmentes. Előfordulhat azonban, hogy a petefészkek működése már 40 éves kor előtt leáll, ekkor beszélünk korai menopauzáról. A korai menopauza során, a hormonális változásoknak köszönhetően a menstruációs periódus szabálytalanná válik: fokozott vérzés lép fel, úgynevezett fantom periódusok jelentkeznek, amely során a tünetek hasonlítanak a menstruáció előtti állapothoz, de vérzés nem következik be [1].

A MENOPAUZA SZAKASZAI

Az átalakulás első stádiuma a premenopauza, amely során a menstruációs ciklusok szabályosak, vagy csak enyhe szabálytalanság, pár napos csúszások tapasztalhatók. A változások, legyen szó a hormonszintekről vagy a tünetekről ebben a stádiumban kiszámíthatatlanok, változatosak, ciklusról ciklusra eltérést mutathatnak. Emiatt ezt a stádiumot a legnehezebb



Kósa Dóra 2018-ban szerzett diplomát a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Kutatómunkáját 2016-ban kezdte a Gyógyszertechnológiai Tanszéken, ahol jelenleg egyetemi tanársegédként dolgozik. 2022-ben PhD-fokozatot szerzett, disszertációjának témája különböző innovatív heterogén

diszperz rendszerek formulálása és gyógyszer-technológiai vizsgálata volt.

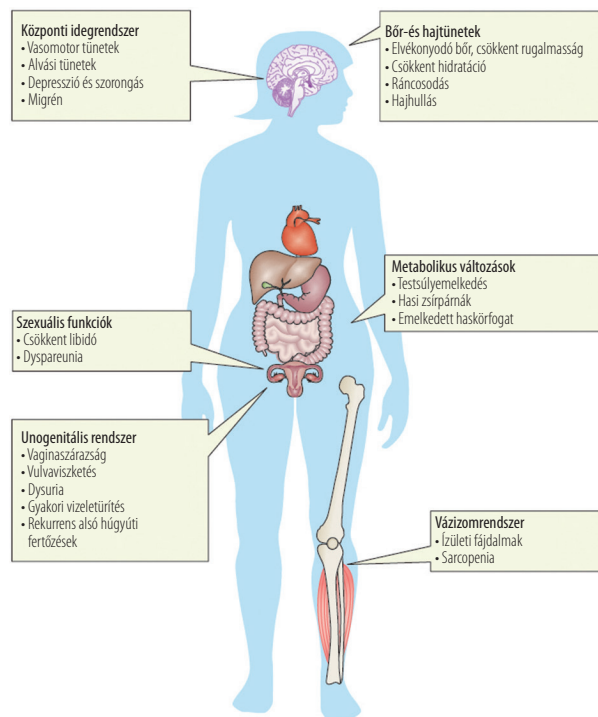
diagnosztizálni és hatékonyan kezelni. Egyesek akár hosszú évekig a premenopauzális fázisban is lehetnek úgy, hogy észre sem veszik, másoknál pedig egyik napról a másikra következik be. A perimenopauza egy úgynevezett átmeneti időszak a menopauza előtt, hiszen még tart a menstruáció, de már kezdődnek az első változások, a szervezet lassan kezd felkészülni a menopauzára. A perimenopauzát követi maga a menopauza, ami a közhiedelemmel ellentétben valójában egy nagyon rövid időszak. Ez egyszerűen csak egy egyszeri esemény, konkrétan az utolsó menstruáció. Az érdekesség az, hogy nem tudhatjuk igazán, hogy menopauza lépett fel, amíg nem lesz vége. Az utolsó menstruációt követő egy év elteltével kezdődik a posztmenopauza, a változókor folyamatának harmadik, egyben utolsó szakasza, amelyben a nők életük hátralévő részét töltik [2].

ÉLETTANI FOLYAMATOK A MENOPAUZA HÁTTÉRÉBEN

A petefészkek előregedése együtt jár azzal, hogy idővel egyre kevesebb hormont állítanak elő, hiába emelkedik meg az agyalapi mirigyben termelődő serkentő hormonok mennyisége. A menstruációs ciklus több hormon együttes hatásának óramű pontosságú, bonyolult rendszere. Az orvosok a klimaxszal összefüggésben leginkább az úgynevezett LH, és FSH nevű hormonokra szoktak hivatkozni. Az LH, köznapin nevéen luteinizáló hormon a peteérést, majd később a progeszteron, azaz a sárgatesthormon kiválasztását segíti elő, míg az FSH, azaz a folliculusstimuláló hormon a tüszőérést, a sárgatest fennmaradását teszi lehetővé, illetve serkenti a petefészkek tüszőhormon-, azaz ösztrogéntermelését. A változókorban azonban a petefészkek érzéketlenné válnak a fent említett hormonokra, így hiába kapják a jelzést, csökken a progeszteron szintje, végül nem történik meg a tüszőérés sem, amelynek ösztrogénhiány lesz a következménye [3].

A MENOPAUZA TÜNETEI

A premenopauza időszakában elsősorban menstruációs zavarokat észlelnek a nők, megjelenhet a mellérzékenység, a hőhullámok, az alvászavarok és a hangulat-ingadozások (1. ábra). Hormonális szempontból az ösztrogén és a progeszteron termelése egyre szabálytalanabbá válik. Mindkét hormon aránya a női agyban egyre inkább ingadozni kezd, ami azt jelenti, hogy az agy és a petefészkek közötti tényleges kommunikáció meglehetősen bizonytalan. Ez tükröződik a hangulaton is. A második, úgynevezett perimenopauza szakaszban már nem mindig megy végbe a peteérés, így gyakran kimarad egy-egy menstruáció, vagy általánosságban is rövidebb, illetve gyengébb lesz a vérzés. A premenopauzában tapasztalt kellemetlen tünetek felerősödhetnek, gyakorivá válhat az éjszakai izzadás, meglepő módon a gondolkodási képesség gyengülése is megfigyelhető, de sokan zavaró lehet a súlygyarapodás mértéke is. A perimenopauza idején a nők gyakran észreveszik, hogy a felesleges kilóktól nem olyan egyszerű megszabadulni, amelynek hátterében a lassuló anyagcsere-folyamatok állnak. A csonttömeg már nem olyan sűrű, és az izomtömeg csökkenni kezd. Éppen ezért ebben az időszakban még fontosabb az egészséges, kiegyensúlyozott étrend, amely elegendő makro- és mikrotápanyagot tartalmaz, azaz elegendő fehérjét és rostot, vitamint, ásványi anyagot

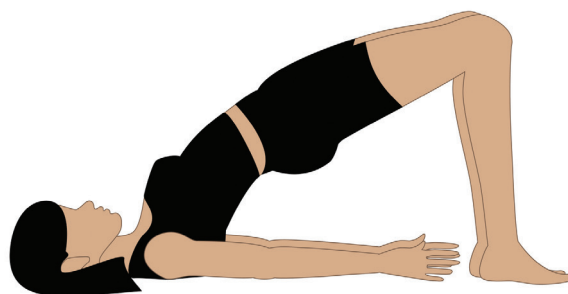


1. ábra A menopauza tünetei

és zsírt. A harmadik, posztmenopauza szakaszban már egyáltalán nincs vérzés, és peteérés. A posztmenopauza időszakára legtöbb esetben a perimenopauza időszakában tapasztalt kellemetlen tünetek jelentősen csökkennek, és végül elhalványulnak. Sok nő újra energikusnak érezi magát és jó közérzetről számol be ebben az időszakában. Sajnos azonban vannak olyan tünetek, amelyek a posztmenopauza idején jelentkeznek. Ennek hátterében szintén a sokat emlegetett hormonális változások állnak. Mivel a posztmenopauza időszakára a szervezet ösztrogén- és progeszteronszintje jelentősen lecsökken, a posztmenopauzára jellemző tünetek az alacsony ösztrogén- és progeszteronszinthez kötődnek [4].

A MENOPAUZA LEGGYAKORIBB SZÖVŐDMÉNYEI, PREVENCIÓ

A menopauza okozta hormonális változásokhoz számos szövődmény társulhat. Mivel ezek nemcsak kellemetlenek, de veszélyesek is lehetnek, fontos időbeli felismerésük a szükséges terápia minél előbbi megkezdésének érdekében. A szívbetegségek kockázata a menopauza alatt és után jelentősen megnő, melynek oka az ösztrogénszint csökkenése. Az ösztrogén segít megőrizni az erek rugalmasságát, és a szervezetnek fenntartani a jó és rossz koleszterin egészséges egyensúlyát. Ösztrogén nélkül a koleszterin elkezdhet felhalmozódni az artériákban, mely érszűkülethez, magasvérnyomás-betegséghez vezethet, az artériák faláról lesodródó felrakódások pedig szívrohamhoz. Az egészséges életmód követése alapvető fontosságú a panaszok enyhítésének érdekében, melynek része az egészséges étrend, a rendszeres testmozgás, az optimális testsúly elérése, a dohányzásról való leszokás. Az ösztrogén csökkenése nemcsak a szív egészségét veszélyezteti, hanem a csontritkulásért is felelőssé tehető. Az ösztrogén fontos szerepet játszik a csonttermelésben, mert támogatja az csontépítő sejtek működését, amelyek a csontállomány felépítésében, a kalciumnak a csontokba való beépülésében vesznek részt. A rendszeres testmozgás (séta, lépcsőn járás, a lépésszám növelésének követése) és a kalciumban, D-vitaminban gazdag egészséges táplálkozás mellett a hormonpótló terápia kedvező hatása bizonyított. Mivel a húgyhólyag és a húgycső szövetei ösztrogénreceptorokat tartalmaznak, a menopauza utáni jelentős ösztrogén szint csökkenés következtében ezek a szövetek elvékonyodnak, elvesztik a rugalmasságukat, így a húgyúti és a nemi szervek izomzata is gyengül. Emiatt gyakori változókoros panasz a vizelet tartásának



2. ábra Kegel-gyakorlat

a zavara, az inkontinencia. A Kegel-gyakorlatok (2. ábra) rendszeres végzése hatásosnak bizonyul inkontinencia esetén, mely a medencefenék izomzat megerősítésére szolgál. Amennyiben a gyakorlatok nem vezetnek kellő eredményre, úgy a hüvely lézeres kezelésére, plasztikai vagy szalagműtetre is sor kerülhet [5].

A KLIMAX KEZELÉSE

A kezelés megválasztása mindig annak függvényében történik, hogy mennyire súlyosak a változókoros tünetek, illetve szerepel-e a kórelőzményben olyan betegség, amelyben nem javasolható a hormonpótló kezelés (pl. emlőrák, szív- és érrendszeri betegség, stroke). Ezek figyelembevételével minden esetben nőgyógyász szakorvosnak kell meghoznia a döntést a terápiáról. Minden változó korba lépő nőnek ajánlott az úgynevezett menopauza szakrendelés felkeresése, ahol a normál nőgyógyászati rákszűrésen túl alaposan kivizsgálják, beutalják a páciens csontsűrűség-vizsgálatra, mammográfiára, illetve egy laborvizsgálatra, amellyel a szív- és érrendszeri kockázatot is szűrni lehet.

A kezelés elején általában gyógynövénykészítményeket javasolnak a tünetek enyhítésére, melyek a legtöbb esetben enyhítik, néhány esetben teljesen megszüntetik a panaszokat. Nagy előnye, hogy megfelelő alternatíva azon betegek számára, akik esetében tilos hormonterápiát alkalmazni, vagy akik esetleg elutasítják a hormonpótlást. Az egyik lehetőség az úgynevezett fitoösztrogének, olyan növényi eredetű vegyületek, amelyek képesek a női nemi hormonhoz hasonlóan a szervezet ösztrogénreceptoraihoz kötődni és ott hatást kiváltani. Hatásuk azonban gyengébb, mint a női szervezetben természetes módon termelődő ösztrogénnek. Az emberi táplálkozásban is szerepet játszó fitoösztrogének leggazdagabb forrása a szója és a lenmag. Ezek hatásos vegyületei az izoflavonoidok, illetve a lignánok. Számos más növényben is ki lehet mutatni hasonló növényi ösztrogéneket, de annyira kis mennyiségben, hogy nincs jelentős szerepük.

A fitoösztrogének szervezetben való aktiválódásához a bélbaktériumok szükségesek, ezek alakítják át az inaktív vegyületeket hatásos fitoösztrogénekké [6]. A további kezelés szükségességéről a vizsgálati eredmények kiértékelése után, egyénre szabottan dönt a szakorvos. A hormonpótlást akkor javasolják, ha a hőhullámok nem szűnnek meg, vagy csonttritkulásra való hajlamot találnak és nincs ellenjavallat.

A másik lehetőség a poloskavész (*Cimicifuga racemosa*) rhizomájából készülő gyógyszerek, ahol a hatóanyagot alkoholos extrahálással vonják ki a drogból. Az így készült gyógyszerekről a tudományos konklúzióját az EMA szakbizottsága (Committee on Herbal Medicinal Products) 2018-ban hozta nyilvánosságra, amely szerint ezek a készítmények a klimax során jelentkező hőhullámok, valamint a fokozott izzadás enyhítésében segítenek. Fontos megjegyezni, hogy a poloskavész-tartalmú gyógyszerek hat hónapnál hosszabb ideig nem szedhetők orvossal történő konzultáció nélkül, és amennyiben a tünetek folytatódhatnak vagy súlyosbodnak a gyógyszeres terápia közben, azonnal orvoshoz kell fordulni [9].

Súlyosabb menopauzális tünetek esetén az ösztrogén- és a progeszteronhormonok gyógyszeres úton történő pótlása szükséges. A hormonpótló kezelés előtt azonban általános állapotfelmérésre, részletes anamnézis felvételére, és laborvizsgálatokra van szükség. A terápia kizárólag azoknál a nőknél alkalmazható, akiknél korábban nem fordult elő trombózis, hormonérzékeny daganat, illetve májbetegség. A hőhullámok és a legtöbb változókori tünet leghatékonyabb kezelése a lecsökkent hormonszint visszapótlása, a menopauzális hormonterápia, röviden MHT, amely a hormonhiány következtében fellépő lehetséges szövődmények (csonttritkulás, érelmeszesedés stb.) kialakulási esélyét is csökkentheti. A hormonterápia történhet szájon át, bőrön keresztül transzdermalis tapasz formájában, vagy lokálisan hüvelykúp, hüvelykrém segítségével. A menopauzális hormonterápia során alkalmazott készítménytípusok két csoportja a kizárólag ösztrogént tartalmazó készítmények (a méheltávolításon átesett páciensek számára), valamint a progesztogénnel kiegészített ösztrogénkészítmények. A hormonpótló kezelést megfelelő kivizsgálás után a tünetek jelentkezésekor javasolt megkezdeni, és azok megszűnéséig folytatni a lehető legkisebb, de még hatékony dózisban, az egyéni igényeknek, elvárásoknak

megfelelően. Javasolt a kezelés évenkénti újraértékelése. A hormonpótló terápia biztonságosságával – az emlőrák kialakulásának esélye, szemben a hosszú távú terápia előnyökkel – kapcsolatosan egyelőre nincs teljes szakmai egyetértés [7]. Azonban vannak esetek, amikor ellenjavallt a hormonpótlás: nem kaphatják meg azok, akiknek emlődaganata, stroke-ja volt, de kizáró tényező a trombózisra való hajlam, illetve a szív- és érrendszeri betegségek is. Az MHT teljes értékű alternatívájaként fejlesztették ki a tibolont, melynek szövetspecifikusan ösztrogén, progeszteron és androgén hatásai vannak. A jelenlegi álláspontok szerint a menopauza szindróma tüneteinek hormonális kezelésére leginkább az MHT és a tibolon alkalmas [8].

Összességében elmondható, hogy a változókori hormonpótló kezelés kizárólag szakorvos javaslatára és felügyelete mellett alkalmazható: az orvos a beteg igényei, az egyéni jellemzők és az előny/kockázat mérlegelése után dönt a hormonterápiáról, annak beviteli és adagolási módjáról, valamint a terápia időtartamáról. A nem hormonális, vagy gyógynövény eredetű vény nélkül kapható készítmények ajánlásában a nőgyógyász szakorvos mellett gyógyszerész segítségét is kérhetjük, aki a gyógyszerészi gondozás keretein belül átfogó életmódbeli tanácsadást nyújt az említett szövődmények elkerülése érdekében.

Irodalom

1. Minkin, M.J. Menopause. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019, 46, 501–514, doi:10.1016/j.ogc.2019.04.008. – 2. Talaulikar, V. Menopause Transition: Physiology and Symptoms. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2022, 81, 3–7, doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003. – 3. Takahashi, T.A.; Johnson, K.M. Menopause. *Med. Clin. North Am.* 2015, 99, 521–534, doi:10.1016/j.mcna.2015.01.006. – 4. Santoro, N.; Epperson, C.N.; Mathews, S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2015, 44, 497–515, doi:10.1016/j.ecl.2015.05.001. – 5. Gracia, C.R.; Freeman, E.W. Onset of the Menopause Transition. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018, 45, 585–597, doi:10.1016/j.ogc.2018.07.002. – 6. Glisic, M.; Kastrati, N.; Musa, J.; Milic, J.; Asllanaj, E.; Portilla Fernandez, E.; Nano, J.; Ochoa Rosales, C.; Amiri, M.; Kraja, B.; et al. Phytoestrogen Supplementation and Body Composition in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Maturitas* 2018, 115, 74–83, doi:10.1016/j.maturitas.2018.06.012. – 7. Paciuc, J. Hormone Therapy in Menopause. In: 2020; pp. 89–120. – 8. Del Río, J.P.; Molina, S.; Hidalgo-Lanussa, O.; Garcia-Segura, L.M.; Barreto, G.E. Tibolone as Hormonal Therapy and Neuroprotective Agent. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020, 31, 742–759, doi:10.1016/j.tem.2020.04.007. – 9. www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/cimicifugae-rhizoma Megtekintés 2023. 08. 23.

Budai Marianna

A cink és a cinkpótlás jelentősége

Kiknél érdemes a cink pótlására gondolni?

Visszatérő fertőzésekre, gyenge immunrendszerre, hajhullásra, nehezen gyógyuló sebre, esetleg bőrproblémákra panaszkodik a beteg? Lehetséges, hogy cinkhiány áll a háttérben. Gondoljon a cinkpótlásra is!

CINK: LÉTFONTOSSÁGÚ NYOMELEM, MÉGIS SOKAKAT FENYEGET A HIÁNYA

A cink létfontosságú nyomelem, amely molekuláris szinten az emberi szervezet fehérje-, lipid- és nukleinsav-anyagcseréjében és a géntranszkripcióban játszik szerepet. A szervezetben található cink zöme (85%) az izmokban és a csontokban van jelen, míg 11%-a a bőrben és csak 0,1%-a vérplazmában [1]. Több száz enzim és transzkripciósfaktor működése igényli a cink jelenlétét [2]. Celluláris szinten a cink hatással van a macrophagok, a neutrophil granulocyták, a természetes ölósejtek és a komplementrendszer működésére.

„Érzékelhetőbben” kifejezve: cink szükséges – többek között – az immunrendszer optimális működéséhez, a normális reproduktív funkciókhoz, a növekedéshez, a keratinocyták proliferációjához, vagyis a bőr és a haj egészséges megjelenéséhez, a szag- és ízérzékeléshez, valamint a sebgyógyuláshoz [1, 3].

A gyakran felmerülő kérdések kapcsán megjegyzendő, hogy a cink önmagában nem rendelkezik antioxidáns karakterrel, ugyanakkor számos antioxidáns enzim (például szuperoxid-dizmutáz) alapvető építőköve, vagyis a cink közvetetten számos olyan folyamatban szerepet kap, amely a szervezet redox-homeosztázisát biztosítja [2].

A cinkhez antivirális aktivitás köthető. Ezzel összefüggésben beszámoltak arról, hogy a cink-sók *in vitro* gátolják a rhinovírusok replikációját és a respiratorikus syncytialis vírus (RSV) szaporodását. Továbbá, a cink orrüregben mért magasabb szintjei a nátha tüneteinek enyhülésével függnek össze [2]. Az utóbbi időben a Covid-19 kapcsán is előtérbe került a cink szerepe és a cinkpótlás kérdése. Ebben a vonatkozásban a cink elsősorban a teljes antioxidáns kapacitás emelése és az immunmoduláció révén kerülhet alkalmazásra [2].

Annak ellenére, hogy a cink létfontosságú mikrotápanyag, globálisan a lakosság 17%-át fenyegeti a cinkhiány [1].

Magyarországon a felnőttek számára ajánlott napi vitamin- és ásványianyag-beviteli referenciaérték (NRV) cinkre vonatkozóan napi 10 mg [4].

MILYEN TÜNETEK KAPCSÁN LEHET CINKHIÁNYRA GONDOLNI?

A cink sokoldalú szerepet tölt be a szervezetben, így a hiányállapotának jelei is több szerv és szervrendszer működését érinthetik.

A cinkhiány – a mértékétől függően – változatos tünetekkel járhat [1, 2]:

- immunfunkció különféle formákban manifesztálódó zavarai, fertőzésekkel szembeni fogékonyság növekedése,
- dermatitis, megjelenésében ekcémára emlékeztető bőrpanaszok, elsősorban a súrlódásnak kitett bőrtületeken például térd, könyök,
- elhúzódó sebgyógyulás, nehezen gyógyuló hegek,
- köröm- és hajtöredezés,
- szájzug gyulladás (cheilitis angularis),
- gastrointestinalis panaszok (főként hasmenés),
- központi idegrendszeri tünetek, például mentális zavarok, íz- és szagérzékelés zavara, fotofóbia stb.,
- gonádok fejlődésének elmaradása, a férfiaknál oligospermia, nőknél csökkent fertilitás.

A cinkhiány tünetei az életkortól is függnak: csecsemőkorban a hasmenés a vezető tünet, és a hosszabb távon keresztül fennálló cinkhiány a kognitív fejlődés zavaraihoz, viselkedési problémákhoz vezethet. A gyermekek növekedésével párhuzamosan egyre inkább előtérbe kerülnek a bőrgyógyászati jellegű problémák. Iskoláskortól kezdve pedig a növekedés elmaradása, hajhullás és gyakran fellépő fertőzések hívhatják fel a figyelmet a nyomelem hiányára. Időseknél főként a gyógyulni nem akaró, esetleg fekélyes sebek és a visszatérő fertőzések terelhetik a figyelmet a cinkhiányra [1, 5].

MITŐL CINKHIÁNYOS A BETEG?

A cinkhiány igen ritkán vezethető vissza öröklött faktorokra. Sokkal gyakoribb az, hogy az elégtelen bevitel, vagyis az egyoldalú, cinkben szegény diéta okozza a problémát. Cink számos ételismiszerben megtalálható. A húсок, halak, hüvelyesek, diófélék, a tojás

és a csokoládé is bőségesen tartalmaznak cinket. Megjegyzendő azonban, hogy a különböző élelmiszerforrásokból a cink biohasznosulásának a mértéke eltérő (összességében átlagosan 33%-ra tehető), és az állati eredetű táplálékokból jellemzően kedvezőbb [1, 2, 5, 6]. Mindez magyarázattal szolgál arra is, hogy miért a vegetáriánusok körében fordul elő gyakrabban cinkhiány [2].

Több esetben a fokozott cinkigénnyel nem tart lépést a cinkbevitel, ami fokozza a cinkhiány kockázatát, így például a terhesség és szoptatás időszakában, vagy a gyermekeknél és a kamaszoknál az intenzív növekedés periódusaiban; a lányoknál 10–15, a fiúknál 12–15 éves korban jelentősen megnő a cinkigény [1, 5]. Tudni kell, hogy az időskorúak is veszélyeztetettek a cinkhiány szempontjából, és náluk a cinkbevitel még a gazdaságilag fejlett országokban is elmarad a várttól [5].

Számos betegség, köztük krónikus gastrointestinális kórképek, cukorbetegség, máj- és vesebetegség, valamint az alkoholfüggőség eredményezhetnek alacsony cinkszintet. Emellett a különféle fertőzések, illetve a hasmenés is cinkhiányt okozhatnak. Az utóbbi esetekben „ördögi körokról” van szó: például a cinkhiány fertőzésekhez vezet, amelyek tovább rontják a szervezet cinkkel való ellátottságát [1].

A táránál állva tudni kell, hogy bizonyos gyógyszerek szedése is negatívan hathat a szervezet cinkegyensúlyára, így például a tiazid típusú diuretikumok, a fluorokinolon és tetraciklin típusú antibiotikumok, illetve a nátrium-valproát [1].

MIRE KÉPES A CINKPÓTLÁS?

Amennyiben a táplálkozással nem fedezhető a cinkszükséglet, esetleg már a cinkhiány jelei megjelennek, cinkszupplementációra szorul az egyén.

Egy cinkpótlással kapcsolatos áttekintő vizsgálatban (43 korábbi közleményt alapul véve) arra jutottak, hogy a cinkpótlás az antioxidáns kapacitás növekedéséhez, a gyulladást jelző markerek szintjének a csökkenéséhez, a depresszió enyhüléséhez vezet, emellett férfiaknál a spermiumok minőségének, nőknél pedig a teherbeesés esélyének javulása köthető hozzá. A gyermekeknél a szervezetbeni cinkkoncentráció emelése a hasmenés és a tüdőgyulladás gyakoriságának a csökkenését, illetve a növekedés támogatását eredményezte [1, 5, 7].

A cinkadagolás hatását több esetben számszerűsítették:

- Cinkhiányos gyermekeknél a napi 20 mg cinkbevitel 5 héten át emelte a CD4+ és a CD8+ T-sejtek számát [7].

- Cinkhiányos idős egyéneknél a 7 hetes cinkpótlás növelte a T-helper lymphocyták számát [7].
- A magasabb cinkbevitel, a legalacsonyabb cinkbevitellel való összehasonlításban, 33%-kal csökkentette a depresszió incidenciáját [7].

CINKPÓTLÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

- Szükség esetén elsősorban per os beviteli úton kell a cinkszupplementációt megvalósítani, intravénás cinkbevitelre főként súlyos intestinalis felszívódási zavar, illetve teljes parenteralis táplálás esetén kerül sor [1].
- A szervezetnek nincsenek könnyen mobilizálható cinkraktárai, így a nyomelem rendszeres bevitelére hangsúlyt kell fektetni; az egyszeri nagy adagok helyett a rendszeres adagolást érdemes előtérbe helyezni [1].
- Cinkhiány esetén a szervezet cinkegyensúlyának a helyreállítása időt igényel, a szupplementáció általában 1–3 hónapon át tartó cinkpótlás jelent.
- Javasolható cinkpótlásra igazoltan magas biohasznosulású cinksókat és készítményeket alkalmazni. A szerves cinksók biohasznosulása magasabb lehet, mint a szervetleneké; a szerves savak jelenléte ugyanis elősegítheti a cink abszorpcióját [6].
- A túladagolástól tartó páciensek számára is lényeges információ: cink esetén a tolerálható felső beviteli szint (UL) 40 mg/nap [8]. Az 50 mg/nap fölötti dózisban bevitt cink gastrointestinalis panaszokat (hasi diszkomfort, hasmenés, hányás) okozhat; napi 150 mg fölötti cinkadagokhoz pedig az immunstátuszt és a lipidprofil kedvezőtlenül befolyásoló, illetve a vas és réz abszorpcióját gátló hatások is kapcsolhatók [1].

Irodalom

1. Maxfield L et al. Zinc Deficiency. [Updated 2023 Jun 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. – 2. Oyagbemi AA et al. Potential health benefits of zinc supplementation for the management of COVID-19 pandemic. J Food Biochem. 2021;45(2):e13604. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13604> – 3. Pompano LM et al. Effects of Dose and Duration of Zinc Interventions on Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr. 2020;12:141–160. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa087> – 4. www.ogyei.gov.hu; Felnőttek számára ajánlott napi vitamin és ásványi anyag beviteli referencia értékek (NRV) a 1169/2011/EU rendelet XIII. melléklete alapján – 5. Roohani N et al. Zinc and its importance for human health: An integrative review. J Res Med Sci. 2013;18(2):144–157. – 6. Lönnnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. J Nutr. 2000;130(5S Suppl):1378–1383. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1378S> – 7. Li J et al. Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. Front Nutr. 2022;9:798078. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.798078> – 8. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/zinc-healthprofessional/>; 2024. jan. 4.

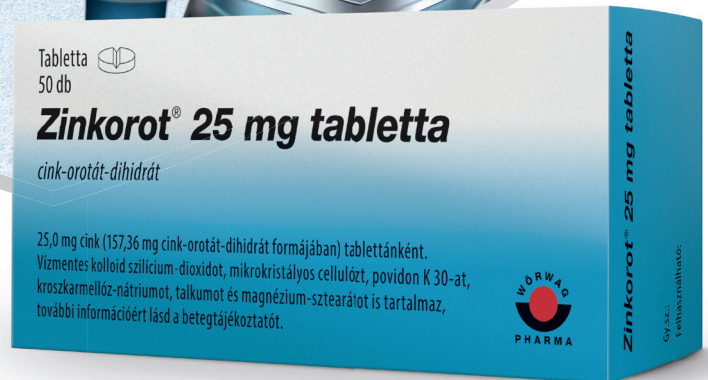
A kézirat készítését a Wörwag Pharma támogatta, de a cikk a szerző saját álláspontját tükrözi, tudományos kutatásain alapul.

Zinkorot®

A cinkhiány kezelése segítheti a szervezet védekező mechanizmusait.¹



Cink hiányában fokozódhat a fertőzéshajlam.¹



A Zinkorot 25 mg tabletta az első és egyetlen cink-rotát-dihidrátot tartalmazó, felnőttek részére javasolt, vény nélkül kapható gyógyszer.²



Nagy dózis,
25 mg cink egy tablettában.



Szerves cinket
tartalmaz.



Felelhető tabletta
a megfelelő adagolásért.

Rövidített alkalmazási előírás: Zinkorot 25 mg tabletta (20x, 50x, 100x)

Hatóanyag: 25 mg cink (157,36 mg cink-rotát-dihidrát formájában) tablettánként. **Javallat:** Igazolt cinkhiány kezelésére, amennyiben ez normál táplálkozással nem megoldható. Ez a gyógyszer felnőttek számára javallott. **Adagolás és alkalmazás:** Felnőttek: Az ajánlott adag napi 12,5–25 mg cink (1/2–1 Zinkorot 25 mg tabletta). Gyermekek és serdülők: A készítmény biztonságosságát és hatékonyságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták, ezért a készítmény 18 éves életkor alatti alkalmazása nem javasolt. Az alkalmazás időtartama általában 4–12 hét. Az alkalmazás módja: A Zinkorot 25 mg tablettát elegendő mennyiségű folyadékkal (például egy pohár víz) kell bevenni, étkezésektől jól elkülönítve. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Nagyon ritka: a cinkszókkal történő kezelés kezdetén előfordulhat hasi fájdalom, hányinger, emésztési zavar és hasmenés. Éhgyomorra való bevétel esetén ezek a tünetek gyakrabban fordulnak elő, mint étkezés közben történő bevitelnél. A cink tabletták szedésének felfüggesztése után a tünetek gyorsan elmúlnak. A nagy dózisban és hosszabb ideig szedett cink rézhiányhoz vezethet. **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN). **A forgalomba hozatali engedély első kiadásának / megújításának dátuma:** 2012.03.27. / 2016.06.24. **A szöveg ellenőrzésének dátuma:** 2021.10.18. **A gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének jogosultja:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Flugfeld-Allee 24, 71034 Böblingen, Németország. A Zinkorot termékek nem részesülnek társadalombiztosítási támogatásban, ezért áraik patikánként eltérőek lehetnek. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását: www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis 1. Zinkorot alkalmazási előírás (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis) alapján szerkesztett állítás. 2. Magyarországon elsőként törzskönyvezett cink-rotát-dihidrátot tartalmazó, vény nélküli gyógyszer. A Zinkorot forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. március 27., OGYI hivatkozási szám: 6697-14/2011. Kizárólag a Zinkorot tartalmaz cink-rotát-dihidrátot a gyógyszerként törzskönyvezett készítmények között. Forrás: www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis

Wörwag Pharma Kft.
1037 Bp., Montevideo u. 5.
Telefon/Fax: (1) 345-7350/-7353



woerwagpharma.hu
info@woerwagpharma.hu
mellekhatas@woerwagpharma.hu

A Társaság és a szakmai-tudományos élet hírei

TÜKE-EMLEKÉREMMEL TÜNTETTÉK KI DR. SZABÓ LÁSZLÓ MTA DOKTOR EGYETEMI TANÁRT

Pécs 1780. január 21-én nyerte el *Mária Terézia* királynő rendeletére a szabad királyi város rangot. 2004 óta minden évben ezen a napon kerül átadásra a TÜKE-díj. A TÜKE Alapítvány a díjat olyan személynek adhatja a pécsi polgárok szavazata alapján, aki a város fejlődéséhez példamutató tevékenységével jelentős mértékben hozzájárult.

Idén *dr. Szabó László Gyula* gyógyszerész, professor emeritus, az MTA doktora, agro- és farmakobotanikus, a Szent István tudományos Akadémia tagja, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tagja kapott TÜKE Emlékérmet.

1965-ben kapott gyógyszerészi diplomát, majd doktori címet Budapesten. 1978-ban lett a mezőgazdasági tudomány kandidátusa. 1993-tól egyetemi tanár. 2000-től az MTA doktora. Széchenyi Professzori Ösztöndíjas. 1998-tól a Szent István Akadémia tagja. Sokrétű munkásságából egyetemi oktatói tevékenysége kiemelkedik.

A Pécsi Tudományegyetemen, a TTK Növénytani Tanszékén tanszékvezető és a Botanikus Kert vezetője, majd a Növényélettani Tanszék alapítója, vezetője. Az ÁOK Farmakognózi Tanszék alapítója, a Gyógyszerészeti Intézet professor emeritusa. Elévülhetetlen érdemeket szerzett a pécsi gyógyszerészképzés megindításában.

A Mecsek teák és egyéb gyógytermékek készítésének szorgalmazója, a gyógynövények kiváló ismerője, a Gyógynövénykutató Intézet kutatója.



Balról jobbra: Habsburg Károly Konstantin főherceg Habsburg György helyetteseként, középen Szabó László Gyula, jobb szélén Garadnay Balázs, a Pécsi Bazilika kanonokja, a Tüke Kuratórium alapítója

Elismerésre méltó *Horvát Adolf Olivér* ciszterci tudós tanár botanikus és *Nendtvich Tamás* gyógyszerész, a Mecsek flórájának első, jelentősebb ismerője emlékének őrzése.

Sokrétű munkája mellett számos köztestületben tevékenykedett, például tagja volt az MTA Botanikai Bizottságának, elnöke volt a Pécsi Városszépítő és Városvédő Egyesület Környezetvédelmi Szakosztályának.

Lipták József egyetemi tanár
MGYT szenátor

Szabó László Gyula TÜKE Emlékérem átadásakor elhangzott méltatása

Szabó László Gy. köszönő gondolatai
(felolvasás) a díjkiosztás után

Tisztelt Elnök urak, Alapítvány, Hölgyek és Urak, Vendégek!

A Tüke-díjban részesítettek legidősebb tagjaként hálásan köszönöm, hogy a Kuratórium érdemesnek tartott minket a kitüntetésre. Köszönjük, hogy részt vehettünk az ünnepi zenés szentmisén. Nagy élmény volt.

Isten, haza és család.., a tükékre jellemző még Pécs különös szeretete, a pécsi polgárok szolgálata, Pécs városához való ragaszkodás, hűség.

Abban a szerencsés, tükegeneológiai helyzetben vagyok, hogy édesapám és nagyapám is Pécsen születtek. Apám a Piusban érettségizett, jogot végzett és a pécsi postaigazgatóságon volt tisztviselő. Apja, *Szabó Ignác* városi húsfelügyelő volt. Anyai ágon rokonom volt *Csekey István* alkotmányjogász, pécsi egyetemi tanár, aki helytörténészként könyv formájában összeállította Baranya és Pécs bibliográfiáját, 1964-ben, *Vargha Károly*, a Pedagógiai Főiskola némettanszékének vezetője közreműködésével. Csekey István Szolnokon született, nagyapja Zengővárkonyban volt református lelkész. A pécsi köztemetőben nyugszik.

De hogyan váltak tükévé a jöttmentek? A jöttment szó nem éppen pozitív, de pécsi vonatkozásban is azt fejezi ki, hogy mindannyian jövőnk-megyünk, amíg otthonra nem találunk, keresztényi hitünket megtartva. Az biztos, hogy Pécs vonzerejéhez a természeti és történelmi adottságok, különösen a Mecsek varázsa

nagymértékben hozzájárult. Elég, ha belenézünk a Tüke-díjas *Romváry Ferenc* által szerkesztett Pécs Lexikonba. Szakterületemből veszek példát. 1802-ben települt le városunkba, megalapította a máig is működő Arany Sas Patikát. Fiatalon sokat kirándult a Tátrában, különösen a virágos növényeket ismerte meg. Pécsre kerülve az első útja a Mecsekre vezetett. Több fajt elsőként ő talált. Indítványozta a Mecsek déli oldalára gyümölcsfák telepítését. Unokája volt Nendtvich Andor polgármester, aki sokat tett azért, hogy az Erzsébet Tudományegyetem Pozsonyból Pécsre kerülhessen.

Ugyancsak a Mecsek varázsa vonzotta városunkba a közismert Horvát Adolf Olivért, a Mecsek növényvilágának nemzetközileg elismert botanikusát, aki

ciszterci szerzetes tanárként tanított a Ciszterci Rend Nagy Lajos Gimnáziumában, majd a rend megszűntetésével a Széchenyi Gimnáziumban. Debrecenben született, a debreceni piaristáknál érettségizett, majd Pécsre került. Így lett „jöttmentből” Pécs díszpolgára. Abban a szerencsében volt részem, hogy a Széchenyi Gimnáziumban tanítványa lehettem, később segíthettem neki a Magyar Biológiai Társaság Pécsi Csoportjának megalakításában, majd a Szent István Akadémia újjászervezésében.

Az elismerés arra kötelez minket, hogy tovább szolgáljuk szeretett városunkat, ápolva a nemes hagyományokat, segítve Pécs fejlődését, a pécsi polgárok életét.

KISVÁRDÁN IS OKOSPARCELLAKŐ SEGÍTI A MÚLT MEGŐRZÉSÉT

Id. dr. Béres József feltaláló születésének évfordulója alkalmából Kisvárdán avatott okosparcellakövet a Nemzeti Örökség Intézete

Idén első alkalommal Kisvárdán, az Akácfa utcai temetőben avatott okosparcellakövet a Nemzeti Örökség Intézete. Ezzel immár több mint negyven temetkezési helyen található olyan parcellakövek, amelyek egy QR-kód segítségével nemzetünk nagyjainak életművét mutatják be. Az avatóünnepségre a temetőben nyugvó id. dr. Béres József feltaláló születésének évfordulóján, február 7-én került sor.

Id. dr. Béres József a magyar tudománytörténet kiemelkedő alakja volt, egyben példakép is, aki a tudomány asztalára tett úttörő munkájával, eredményeivel éppúgy kiérdemelte az utókor tiszteletét, mint nemes humánusával, rendíthetetlen hazaszeretettel. Életművét a Magyar Örökség részeként tartják számon, életútját dokumentumfilmek, játékfilmek, színdarabok, könyvek dolgozták fel. Nevét intézmények, utcák, terek viselik, szobra a legnagyobb magyar gyógyítók között található a Semmelweis Orvostörténeti Múzeumban.

„Édesapám ma lenne 104 éves. Emlékét a családkban, vállalatainkban, és mondhatjuk, hogy az egész országunkban sokan őrizzük nagy szeretettel a szívünkben. A mai naptól a kisvárdai temetőben, síremléke mellett a most felavatott okosparcellakő is emlékeztet rá. Édesapám élete ma is üzen mindannyiunknak, példát mutat a jelennek és a jövőnek, üzen szorgalomról és tudásról, ember- és hazaszeretetről, küzdelemről és kitartásról, nehézségről és sikerekről. Üzen arról is, hogy a küzdelmeinknek értelme van, és hogy

végül mindenki érdeme szerint nyeri el jutalmát. Amit életében ő adott szülőföldjének, embertársainak, azt a



ma élők viszonzzák – miképpen ma is ez történik. Felemelő érzés. Köszönjük a Nemzeti Örökség Intézete-nek és köszönjük Kisvárdának” – mondta dr. Béres József, a Béres Gyógyszergyár elnöke.

A Nemzeti Örökség Intézete két éve indította útjára az úgynevezett okosparcellakövek telepítését ország-szerte, melyek segítségével a Nemzeti Sírkertbe sorolt védett sírokban nyugvó személyeket mutatják be



okostelefonok segítségével. A parcellaköveken elhelyezett QR-kód a NÖRI honlapjára vezet, és azoknak a személyeknek az életútját mutatja be, akik az adott temetkezési helyen védett sírban nyugszanak. Id. dr. Béres József Kisvárdán található síremléke 2019 óta védett.

A megemlékezést követően a Béres József TIT Kisvárdai Egyesülete koszorúzással emlékezett névadójára a Várday István Városi Könyvtárnál, majd a Várday Kata Református Általános Iskola, Gimnázium és Kollégium diákjainak irodalmi előadása következett.

Továbbképzések 2024. I. félév

Az e-learning továbbképzésünk 2024.február 15-én nyílik meg *Gyógyszerbiztonság és ami mögötte van – azaz kulisszatitkok a farmakovigilancia világából* címmel, az NNGYK munkatársainak közreműködésével.

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság következő, *szabadon választott minősített elméleti* kategóriában akkreditált továbbképzései:

Debrecen, 2024. február 24. (hibrid)			
Dr. Páll Dénes	MTA doktora, egyetemi tanár	Debreceni Egyetem, Klinikai Központ	A magasvérnyomás-betegség új irányelvei az ellátás különböző szintjein
Dr. Parragh György	MTA doktora, egyetemi tanár	Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Klinika	A hyperlipidaemia új irányelvei az ellátás különböző szintjein
Dr. Halmos Gábor	PhD, egyetemi tanár	Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	Mi a feladata a gyógyszerésznek a gyógyszerertárban? A gyógyszerési gondozási szempontok, terápiamenedzsment
Dr. Katona Éva Melitta	habilitált egyetemi docens, PhD	Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Klinika	Diabetológia
Kovácsné dr. Bácskay Ildikó	PhD, egyetemi tanár	Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	Szteroidhasználat allergiás rhinitisben
Szeged, 2024. március 23. (hibrid)			
Dr. Zupkó István	MTA doktora, egyetemi tanár	Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	Magasvérnyomás-betegség új irányelvei az ellátás különböző szintjein
Dr. Soós Gyöngyvér	PhD, egyetemi tanár	Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	Hyperlipidaemia új irányelvei az ellátás különböző szintjein
Dr. Viola Réka	PhD, tudományos munkatárs	Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	Mi a feladata a gyógyszerésznek a gyógyszerertárban? A gyógyszerési gondozási szempontok, terápia menedzsment
Dr. Nyitray Szabolcs	PhD, egyetemi tanársegéd	Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika	Diabetológia
Dr. Csupor-Löffler Boglárka	PhD	Accredit Laboratórium Kft.	Metabolikus szindróma táplálkozási vonatkozásai
Arad, 2024. április 20.			
Dr. Vecsernyés Miklós	PhD, egyetemi tanár	Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	A gyógyszerészet napjainkban
Dr. Csupor Dezső	MTA doktora, egyetemi tanár	Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	Gyógynövények a gyógyszerertárban
Háznagyné dr. Radnai Erzsébet	PhD, tudományos munkatárs	Szegedi Tudományegyetem, Szak- és Továbbképzési Iroda	Az MGYT jelentősége a gyógyszerészetben
Dr. Tábi Tamás	PhD, egyetemi docens	Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	Aktuális farmakológiai kérdések



Külföldi szaklapok szemlézése

Rovatvezetők

Jelinekné Nikolics Mária, Télessy István

Referálók

Budai Marianna (BM), Csicsák Dóra (CsD), Kósa Nikolett (KN)

Injekció helyett nazális por

Napjainkban egyre nagyobb jelentőséggel bír a gyógyszerbevitel módja – a cél minél hatékonyabb és kevésbé invazív módszer kifejlesztése, valamint alkalmazása a beteg compliance javítása érdekében. Itt elsősorban azt értjük, hogy injekciók és infúziók helyett igyekeznek más lehetőséget találni a modern terápiában. Ez elsősorban a központi idegrendszerre ható anyagok esetében jelent nehézséget, mivel a védekező mechanizmusok miatt bizonyos hatóanyag-beviteli módok alkalmazása nem lehetséges. Ezzel kapcsolatban egyre szélesebb körben kutatott téma az ornyálkahártyán keresztül történő gyógyszeralkalmazás, mivel innen közvetlenül a központi idegrendszerbe juttathatjuk a hatóanyagot a vér-agy gát megkerülésével. Egy nemrégiben megjelent vizsgálatban transzformáló növekedési faktor béta fehérjéből (TGF- β) állítottak elő olyan por formulációt, amely alkalmas lehet az ornyálkahártyán keresztüli felszívódásra. A TGF- β gerincvelői és agytumорок kezelésére alkalmazott hatóanyag. Ezen daganatok kezelése nehézkes, és a túlélési esély is alacsony, így nagy jelentősége lehet egy új, hatékony terápia kifejlesztésének. A vizsgálatban mikrorészecskékbe foglalt nanorészecskéket állítottak elő, melyek tartalmazták a TGF- β hatóanyagot. Ezen formuláció előnye, hogy a mikrorészecskék biztosítják a nyálkahártyához történő tapadást (jelen esetben a mannit-, illetve polivinilpirrolidon-tartalom révén), így a mukociliáris clearance nem távolítja el a hatóanyagot idő előtt a nyálkahártyáról. A nanorészecskék a megfelelő felszívódásért felelnek, ezekből kétféle állítottak elő és vizsgáltak, melyek segédanyagukban különböztek: az egyik lecitint, a másik tejsavglikolsav kopolimert (PLGA) tartalmazott. Ez az eltérés megjelent a hatóanyag nyálkahártyán történő felszívódásban is: a lecitint tartalmazó készítmény jobb felszívódást mutatott. Ennek oka valószínűsíthetően az, hogy a nanorészecskék előállításakor több szabad lecitin marad az készítményben, mint PLGA, ez pedig javítja a hatóanyag kioldódását – feltételezhetően ennek a következménye a jobb felszívódás. Egy nazális modellen történő vizsgálat további különbségre világított rá: a szabályos kerek alakú, lecitint tartalmazó

nanorészecskék egyenletesen oszlottak el a nazális rendszerben, míg a PLGA esetében a szabálytalan alaknak köszönhetően a részecskék többsége a rendszer korai szakaszában maradt. Ezek alapján elmondható, hogy a lecitint tartalmazó nanorészecskés formuláció alkalmas lehet a TGF- β központi idegrendszerbe történő bejuttatására az orr-agy útvonalon keresztül.

Wong, C. Z. J., Baldelli, A., Gholizadeh, H, et al.: Engineered dry powders for the nose-to-brain delivery of transforming factor-beta.

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 189, 202–211.

doi: 10.1016/j.ejpb.2023.06.015 (2023)

CSD

CBD a rák ellen?

A CBD, vagyis kannabidiol gyógyászatban történő felhasználása vitás kérdés napjainkban. Jelenleg az Európai Unió egyetlen készítményt engedélyezett Epidyolex® néven, mely a súlyos epilepsziás rohamokkal járó Lennox-Gastaut-, illetve Dravet-szindróma kezelésében alkalmazható kiegészítő terápiaként, amennyiben az első vonalbeli szerek önmagukban nem hatásosak. Számos kutatás zajlott azonban a CBD egyéb előnyös hatásairól, többek között a daganatterápiában történő potenciális felhasználásáról. Ezek klinikai fázisba ugyan nem kerültek, azonban vannak olyan korai eredmények, melyek bizakodásra adnak okot a későbbi terápiás alkalmazhatóságot illetően. Egy jelen kutatás az áttétes prosztatatarák kezelésével kapcsolatban vizsgálta a CBD-t. A prosztatatarák igen jól kezelhető daganat, amennyiben időben felfedezik, de ha áttétek alakulnak ki, a túlélési esélyek drasztikusan leromlanak. Ebben az esetben leggyakrabban antiandrogén terápiát alkalmaznak, azonban sajnos előfordulnak a hormonkezelésre rezisztens tumorok is, melyek esetében ez a terápia teljességgel hatástalan. Mivel a CBD daganatellenes hatását más tumorok (például emlő-, illetve tüdődaganat) esetében már vizsgálták, ez irányította a kutatók figyelmét a hatóanyagra a metasztatikus prosztatatarák kezelésével kapcsolatban. Három különböző sejtvonalon zajlott *in vitro* körülmények között a daganatellenes hatás vizsgálata: két hormonrezisztens és egy hormonszenzitív prosztatatumor-sejtvonalon. A CBD mindhárom esetben csök-

kentette a sejtek életképességét, amely igazolta a proliferációgátló hatást. A kezelés hatékonyabbnak bizonyult a hormonrezisztens sejtvonalak esetében, ami különösen figyelemreméltó eredmény. A kezelés hatására csökkent továbbá a sejtek invazivitása. További munkák során még szükséges a pontos hatásmechanizmus felderítése a célmolekulák azonosításával, valamint in vivo vizsgálatok elvégzése is. Ha azonban ezek is pozitív eredménnyel zárulnak, egy hatékony terápia kifejlesztése előtt nyílik meg az út a hormonrezisztens prosztata daganatok kezelése esetében.

O'Reilly, E., Khalifa, K., Cosgrave, J. et al.: Cannabidiol Inhibits the Proliferation and Invasiveness of Prostate Cancer Cells. *Journal of Natural Products*, ASAP article, doi: 10.1021/acs.jnatprod.3c00363 (2023)

CSD

Tbc kezelése gyermekeknél

A tuberkulózis, vagyis tbc kezelése napjainkban is kihívást jelent az orvosok számára. Bár a gyermekek számára kötelező a védőoltás Európában, a harmadik világ fejlődő országaiban nagy problémát okoz a fiatal korosztály megbetegedése és kezelése. A WHO jelenlegi ajánlása szerint a régóta alkalmazott gyógyszerek mellett a *klofamidin* hatóanyagot is érdemes bevonni a terápiába, mivel a *Mycobacterium tuberculosis* mellett egyéb *Mycobacterium* törzsek által okozott fertőzések kezelésében is hatásosnak bizonyult. A probléma ezzel az, hogy a jelenleg piacon elérhető készítménnyel a gyermekadagolás csak úgy oldható meg, ha a célként kitűzött 1 mg/ttkg dózist – köszönhetően a hatóanyag lassú kiürülésének – egyénenként, a bevitel között eltelt napok számának változtatásával rendeli az orvos. Ez azonban – figyelmetlenségből – könnyen túladagoláshoz vezethet, így jogosan merül fel az igény egy gyermekek számára is jól alkalmazható gyógyszerforma kifejlesztésére. Tekintettel arra, hogy elsősorban a harmadik világbeli gyermekek kezelése szükséges, a gyógyszerforma kialakításánál a gyerekek számára elfogadható megoldáson kívül figyelembe kellett venni a környezeti tényezőket is, mint például a magas hőmérséklet és páratartalom. Így esett a választás a minitablettákra, melyek 1–4 mm átmérőjű tabletták, és kis méretüknek köszönhetően könnyen lenyelhetőek már akár hat hónapos gyermekek számára is. Az első feladat az optimális tablettá összetétel kifejlesztése volt. Számos próbálkozás után egy kroszkarmellónátriumot és nátrium-laurilszulfátot is tartalmazó összetétel bizonyult a legjobbnak a kioldódás alapján. Ezen túlmenően a tablettákat ellátták bevonattal is,

mely megakadályozta a gyógyszerforma szájban történő szétesését. A kioldódást vizsgálva kiderült, hogy a tabletták kioldódása étkezés utáni bélnedvben jobb, mint gyomornedvben, továbbá a hatóanyag rossz permeabilitása rávilágított az epesavak fontosságára a hatóanyag biohasznosulásánál. Ezután a minitabletták farmakokinetikáját patkányokon tesztelték, ahol nem tapasztaltak jelentős különbséget a minitabletták és a klofamidin-szuszpenzió alkalmazása között. Ugyan a készítménnyel kapcsolatban még számos vizsgálatra van szükség mielőtt a klinikai gyakorlatban is alkalmazható lesz, az mindenképpen jelentős eredmény, hogy gyógyszer-technológiai szempontból egy gyermekek számára is elfogadható és pontos adagolást lehetővé tevő gyógyszerformát sikerült kifejleszteni.

Warnken, Z., Tremontozzi, A., Martins, P. P. et al.: Development of low-cost, weight-adjustable clofazimine mini-tablets for treatment of tuberculosis in pediatrics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 187, 106470, doi: 10.1016/j.ejps.2023.106470 (2023)

CSD

Illóolaj a szájüregi rák ellen

A szájüregi daganatok a tumorok kevésbé közismert csoportjába tartoznak annak ellenére, hogy világszerte a hatodik leggyakrabban előforduló daganattípusról van szó. Megelőzésében fontos szerepe van a rendszeres fogorvosi vizsgálatnak, mivel ennek során még korai stádiumban kiszűrhetőek a tumorok, ami nagyban megnöveli a túlélés és a gyógyulás esélyeit. Rizikófaktorai közé tartozik a dohányzás, illetve a túlzott alkoholfogyasztás is. Kezelésük jelenleg kemo- és/ vagy sugárterápiával történik, de – ahogy több más betegség kezelésében, itt is – folynak kutatások természetes eredetű terápiás lehetőségek után. Továbbá fontos kutatási irányt képez a kezelés hatékonyabbá tételében az olyan hordozórendszerek kifejlesztése, melyek képesek a szájban filmet képezni, és ezzel helyileg biztosítani a hatóanyag-leadást. Ilyen típusú hordozórendszerek alkalmazhatóságát már igazolták többek között fogszuvasodás kezelésében is, továbbá probiotikumot tartalmazó filmek a szájüregi gombás fertőzések kezelésében is hatékonynak bizonyultak. Egy új kutatásban a guava (*Psidium guajava*) levél illóolajából készítettek orodiszperz filmeket, és vizsgálták azok rákellenes hatását. Ezen illóolaj terpenészarmazékainak antioxidáns hatása eddig is ismert volt, azonban daganatellenes hatását még kevesen vizsgálták. Nehézséget jelent a belőle készült formulációk előállításakor az illóolaj rossz vízzoldhatósága, de ez a

probléma nanoemulziók készítésével kiküszöbölhető. Különböző arányban alkalmazták a guava-illóolajat és az emulgenseket, majd a stabilitási vizsgálatok alapján (nanorészecskék mérete, alacsony zeta potenciál) a 70% illóolajat tartalmazó nanoemulziókat vizsgálták tovább. Ezután a nanoemulziókat különböző százalékból (1–30%) elegyítették 1%-os alginátoldattal, majd a vizet elpárologtatva kapták meg az orodiszperz filmeket. Ezek közül a 2%-os nanoemulzió-tartalmú film bizonyult a legstabilabbnak, illetve ennek vastagsága és szétesési ideje is megfelelő volt. Ezen film rákellenes hatását megfigyelve bizonyították, hogy daganatos sejtekre toxikus hatással rendelkezik, azonban a normál sejtekre nem ártalmas. A toxikus hatás elsősorban az apoptózisindukciónak köszönhető, azonban azt is sikerült igazolni, hogy a formuláció az áttétek képződését is képes gátolni. Ebből következik, hogy további fejlesztések után a guava illóolaja alkalmas lehet a szájüregi daganatok kezelésére.

Weerapol, Y., Manmuan, S., Chuenbarn, T. et al.: Nanoemulsion-Based Orodispersible Film Formulation of Guava Leaf Oil for Inhibition of Oral Cancer Cells. *Pharmaceutics*, 15, 2631, doi: 10.3390/pharmaceutics15112631 (2023)

CSD

Nanorészecske alapú hatóanyag-leadó rendszerek a csonttörések kezelésében

A csonttörés regenerációja összességében nagyon komplex immunreakció eredménye. A trauma során sérülnek az erek, amelynek következtében haematoma jön létre és a sérülés hatására citokinek szabadulnak fel. A citokinek immunsejteket (neutrofilejteket, makrofágok, monocyták és lymphocyták) toboroznak a trauma helyére. A gyulladás hatására a mesenchimális progenitorsejtek chondrocyttákká fejlődnek. Ezek a sejtek az ún. porcmátrixot hozzák létre, ezzel kialakítva a lágy callust, amely hidat képez a sérült részek között. Végül a chondrocyták osteoblastokra cserélődnek ki és megindul a csontosodás. A kemény callust még az osteoclastok átalakítják, ezáltal a korábbi trauma helyén – általában hegesedés nélkül – visszaáll a normális csontszövet. A csonttörés során fellépő immunreakciókba beavatkozva befolyásolható a csontgyógyulás hatékonysága és sebessége. A csontgyógyulásban részt vevő immunsejtek specifikusan célozhatóak nanorendszerek alkalmazásával. A nanorendszerek számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, egyrészt védik magát a hatóanyagot, továbbá kedvezőtlen oldhatóságú hatóanyagok bezárására és

célba juttatására is alkalmasak. Különböző összetételű és méretű nanorendszereket ismerünk, és a célpont függvényében igényre szabható a pontos szerkezet. Szerves nanorészecskék a liposzómák és a polimer gyógyszerhordozó rendszerek. Nem-szerves nanorendszerekhez sorolhatóak pl. a hidroxipatit-alapú rendszerek, a mezoporózus szilikaalapú nanorészecskék és a vas-oxid, valamint a titán-dioxid nanorendszerek. Állatkísérletek alapján a csontszövetet célzó nanorendszerek alkalmazhatóak lokálisan és szisztémásan is. A nanorendszerekre csontspecifikus molekulákat kötve célzottá tehető a hatóanyagbevitel. Célzó molekulaként alkalmazhatóak például a nitrogéntartalmú biszfoszfonátok (zolendronát, alendronát, ibandronát), amelyeket széleskörben alkalmaznak csonttritkulás kezelésére. A tetraciklin olyan széles spektrumú antibiotikum, amely szintén kötődik a csontszövethez. Polimer nanorészecskék és liposzómák esetében jellemző a tetraciklinnel való párosítás. Az osteocalcin, osteopontin, és a szialoprotein nem kollagén jellegű peptidok, amelyek fontos szerepet játszanak a növekedésben és a csontapatit feloldásában. A tiadiazol pedig egy olyan kis heterociklusos vegyület, amely potenciálisan rendelkezik csontaffinitással. Nanorendszerekhez kapcsolva ezekkel a vegyületekkel megcélozható a csontszövet. A nanorendszerek a szervezeten belül leggyakrabban a makrofágokkal találkoznak először. Az M1 típusú makrofágok a gyulladás indukálásában, az M2 típusú makrofágok pedig a gyulladáscsökkentés szignalizációjában játszanak szerepet, amely végül is a chondrocyták aktiválódását és a csont differenciálódást, ezáltal a regenerációt idézik elő. Az M2 makrofágokat megcélozva elősegíthető a csontgyógyulás folyamata. Irodalmi adatok alapján a polimer, arany, titán-dioxid és a cérium-oxid tartalmú nanorészecskék aktiválják az M2 típusú makrofágokat. Megfigyelhető, hogy arany nanorészecskékhez konjugált Cys-Leu-Pro-Phe-Phe-Asp hexapeptid vagy IL-4-et tartalmazó nanorészecskék effektív gyulladáscsökkentő hatással bírnak az M2 makrofágok promotálása által. A csontszövetet célzó nanorészecskék tehát ígéretes oszteoimmunomoduláns szerepet tölthetnek be, azonban a pontos folyamatok részletes feltárására további *in vivo* és *in vitro* kísérletek szükségesek.

Xiao B, Adjei-Sowah E, Benoit DSW. (2024) Integrating osteoimmunology and nanoparticle-based drug delivery systems for enhanced fracture healing. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*, 56: 102727.

KN

Kollagéntartalmú étrend-kiegészítők hatásának vizsgálata

A kollagén az egyik legelterjedtebb, emberi testben is megtalálható protein, amely az extracelluláris mátrix egyik legfontosabb biopolimerje. A kollagénmolekulának alapvetően 3 igen jellegzetes tulajdonsága van. Az első, hogy a $[\text{Gly-X-Y}]_n$ aminosav-szekvencia megszakítás nélküli vagy megszakításokat tartalmazó ismétlődő szakaszai figyelhetőek meg. A második, hogy az X és az Y helyeket a prolin és annak a hidroxilált formája a hidroxiprolin foglalja el, amelyek aliciklusos szerkezetüknek köszönhetően megakadályozzák a C-N kötés menti elfordulást a molekulán belül, ezáltal stabilizálják azt. A harmadik ismertetőjegy, hogy a jobbra csavarodó tripla hélixet 3 balra csavarodó propilén α -hélix építi fel. A kor előrehaladtával a kollagén mennyisége csökken a szervezetben, amely a bőr öregedéséhez és az ízületek terhelhetőségének csökkenéséhez vezet. A kollagén bevihető külső forrásból is. Előállítása ipari körülmények között állati (marha, sertés, csirke, hal) forrásból történik. A nyers terméket hidrolizálják, így jutnak hozzá az aktív peptidhez. A hidrolízis mértékétől függően a kollagén molekulásúlya 0,3 és 8 kDa között mozog. A kisebb molekulásúlyú kollagén az emberi testben jobban hasznosul. Számos klinikai vizsgálatot végeztek, amelynek során vizsgálták a kollagénszubsztitúció bőrre kifejtett hatását. A vizsgálatok során hidrolizált, főleg halból származó kollagént alkalmaztak 8–12 héten keresztül, 1–10 g közötti dózisban. A vizsgálatokat 30–60 év közötti nőknél végezték, változó elemszámmal (32–85). Mindegyik vizsgálatban arról számoltak be a résztvevők, hogy bőrük simábbá, hidratáltabbá, ragyogóbbá vált, javult a sebgyógyulás és csökkent a ráncok mélysége. A vizsgálatok kritikájaként megemlítenéd, hogy nagyon nehéz érdemi összehasonlítást végezni a dózisok, a kollagén tényleges forrásának és a kezelés hosszának a heterogenitása miatt. Továbbá ezek a klinikai vizsgálatok számos esetben a gyártók által szponzorált vizsgálatok voltak, ezért fennáll az érdekellentét lehetősége. A vizsgálatok során nem végeztek utánkövetést, következésképpen arról nincs információnk, hogy a külső forrásból bevitt kollagén által elért hatás meddig maradt fenn. A kollagén fontos szerepet lát el az ízületeknél is. Az ízületekben megtalálható kollagén mennyiségének csökkenése a következő okok miatt alakulhat ki: öregedés, gyulladás, mechanikai túlterheltség, hormonális változások, súlygyarapodás, mozgásszegény

életmód. Az osteoarthritis az egyik leggyakoribb kórkép, amely lassú és fokozatos porcdegradációval jár. Az osteoarthritis nem gyógyítható, csupán a fájdalom és a tünetek csökkentésére van lehetőség. A porcdegradáció legfontosabb biomarkerei a II típusú kollagén C-terminális keresztkötő telopeptidjei (CTX-II). Az ízületi károsodással rendelkező személyeknél magas a CTX-II szintje. Szintén emelkedett CTX-II szintet figyeltek meg komolyabb fizikai megterhelés, sport, nőknél posztmenopauza esetén vagy túlsúlyos személyeknél. A külső forrásból bevitt kollagén ízületi funkcióra kifejtett hatását 18–75 év közötti személyeknél (nők és férfiak) vizsgálták, akik között élsportolók is voltak. A kezelések időtartama 1 és 48 hét között változott, a kollagén alkalmazott dózisa pedig 0,1 mg és 20 g közötti volt. A résztvevők csupán egy része tapasztalt valamilyen fájdalomcsökkenést, másik része semmilyen változást nem érzett ezen a téren. A vizsgálatok során az is megfigyelhető volt, hogy a kollagén növeli az izomregeneráció sebességét, a csontok tömegét és mineralizáltságát. Az elvégzett klinikai vizsgálatok körülményei ebben az esetben is nagy heterogenitást mutattak, ezért osteoarthritis esetén jelenleg nem fogalmazható meg egy általános irányelv a kollagén javasolt napi adagjáról és annak terápiába való beillesztéséről.

Campos, L. D., Santos Junior, V. A., Pimentel, J. D., Carregã, G. L. F., & Cazarin, C. B. B. (2023). Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: A review of the literature. *Heliyon*, 9(4), e14961. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14961>

KN

Nem hagyományos sztatín LDL-koleszterin-szint-csökkentők

A fejlődő és a fejlett társadalmakban a dyslipidaemia és az ehhez köthető kardiovaszkuláris szövődmények az egyik leggyakrabban előforduló kórképek közé sorolhatóak. Az összkoleszterinszint csökkentésére 1987-től alkalmaznak sztatínokat. Sajnálatos módon ezek a HMG-CoA-reduktáz-gátló sztatínok a terápia során számos esetben szuboptimális hatás és rosszul tolerálható mellékhatások jelennek meg. Újabban számos nem ilyen hatásmechanizmus révén működő koleszterincsökkentő vegyület fejlesztése került fókuszba, amelyek a klinikai vizsgálatok különböző fázisaiban találhatóak.

A *bempedoesav* szájon keresztül alkalmazott prodrug. Az acil-CoA-szintetáz-1 a bempedoesavat annak aktív formájává, a bempedoil-CoA-vá alakítja.

A bempedoesav az ATP-citrát-liáz kompetitív inhibitora, amelynek köszönhetően a májban akadályozza a koleszterin és a zsírsavak szintézisét. A bempedoesav aktiválja az AMP-aktivált protein kinázt is, amely a glükóz-6-foszfátáz és a foszfoenolpiruvát-karboxikináz downregulációját okozza, ennek köszönhetően csökken a vérben keringő zsírsavak koncentrációja és javul a glükóztolerancia. Az FDA által javasolt dózis napi egyszer 180 mg per os. Kombinálható ezetimibbel vagy sztatinokkal együtt is. A bempedoesav a klinikai vizsgálatok alapján viszonylag jól tolerálható. Leggyakoribb mellékhatásai: köszvény, vesekő, májenzim-szint-növekedés.

A *lomitapid* a mikroszómális triglicerid transzfer protein (MTP) szelektív gátlója, amely fontos szerepet tölt be a lipoproteinek képződésében. A lomitapid elsősorban a familiáris hiperkoleszterinémia kezelésére javasolt felnőtt betegeknek. Adagolása 5 mg/nap kezdő dózis, amelyet négyhetente emelnek 60 mg/nap elérésiég, eközben alacsony zsírtartalmú diétát szükséges tartani. Mellékhatásként főként gastrointesztinalis problémák jelentkeznek, amelyek a dózis fokozatos emelésével mérséklődnek. A lomitapid 26 hétig önmagában alkalmazva 50%-kal csökkentette az LDL-C-szintet, más sztatinokkal kombinálva pedig 70%-os redukció volt megfigyelhető. Az *evolocumab* (IgG2) és az *alirocumab* (IgG1), olyan humán monoklonális immunoglobulinok, amelyek a proprotein-konvertáz subtilisin/kexin 9 (PCSK9) gátlói. A PCSK9 deaktiválja az LDL lipoprotein receptort, ezáltal csökken az LDL-C clearance-e és emelkedik az LDL-C-szint. Ezt akadályozza meg az evolocumab és alirocumab. Ezen hatóanyagok alkalmazása subcután történik. A klinikai vizsgálatok alapján az evolocumab és az alirocumab alkalmazása során 50–75%-kal csökkent az LDL-C-szint, és szignifikánsan redukálódott a cardiovascularis események bekövetkezésének valószínűsége. Fő mellékhatása a beadás során jelentkező enyhe helyi bőrreakció, azonban a terápia során szükséges a betegek monitorozása, mivel hiperglikémiás tüneteket okozhat.

Az *inklisiran* az első géncsendesítő hatóanyag, amely a hepaticus PCSK9 mRNS-t és annak a transzlációját gátolja. Subcután alkalmazzák, egyszeri dózisa 284 mg inklisiran nátriumot tartalmaz. Az EMA 2020-ban törzskönyvezte, indikációja primer hypercholesterinaemiában (heterozigóta familiáris és nem familiáris) vagy kevert dyslipidaemiában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, a diéta kiegészítéseként: kombinációban sztatinnal vagy sztatin-

nal és egyéb lipidszintcsökkentő terápiákkal, olyan betegeknek, akiknél a sztatin maximálisan tolerálható dóziséval nem lehet elérni az LDL-koleszterin célértékét, illetve önmagában vagy egyéb lipidszintcsökkentő terápiákkal kombinálva olyan betegeknek, akik nem tolerálják a sztatinokat, vagy akiknél a sztatinok ellenjavalltak (bővebben lásd: *Gyógyszerészet* 66:651–655.).

Az új hatóanyagok jól kombinálhatók egymással és a sztatinokkal is a megfelelő LDL-C-szint elérésének érdekében, például szatinok intoleranciája esetén. A tapasztalatok alapján a megfelelő kombináció egyénenként nagy variabilitást mutat, ezért minden esetben kívánatos a személyre szabott gyógyszeres terápia alkalmazása.

Raschi, E., Casula, M., Cicero, A. F. G., Corsini, A., Borghi, C., & Catapano, A. (2023). Beyond statins: New pharmacological targets to decrease LDL-cholesterol and cardiovascular events. *Pharmacology & therapeutics*, 250, 108507. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108507>

KN

A bélmikrobiom és a bélmetabolitok szerepe az endometriózis progressziójában

Az endometriózis olyan kórkép, amelynél megfigyelhető a hormonális egyensúly felborulása; az ösztrogén túlsúlyba kerül, amelyet nem ellensúlyoz a progeszteron. Körülbelül 196 millió nő érintett a világon. Kezelését tekintve hormonális terápiát alkalmaznak, vagy sebészi úton távolítják el a méhen kívül megjelenő sejteket, sejtzaporulatokat, azonban ez a kiújulást nem akadályozza meg. Az endometriózis kialakulására számos elmélet létezik. Az egyik szerint a menstruáció során az endometrium szövetdarabkája retrográd módon a peritoneumba kerül, ahol a sejtek megtapadnak a hasüregi szerveken és elkezdnek szaporodni. Ezek a laesiók aztán a gyulladásos folyamatoknak köszönhetően terjednek tovább. Számos gyulladásos faktor emelkedett szintje mérhető az endometriózis során, úgymint a TNF- α , IL-6, MIP-1 α , MIP-2.

Számos tanulmány utal arra, hogy endometriózis során megváltozik a mikrobiom is.

Ebben a tanulmányban egereken vizsgálták a bélmikrobiom hatását az endometriózis progressziójára. (A mikrobiom a testünkön és bennünk természetesen élő mikrobák, például baktériumok, gombák, vírusok és gének összessége. Jellegzetes mikrobaközösség, amely viszonylag jól meghatározott élőhelyet foglal el, és amely megkülönböztetett fiziokémiai tulajdonsá-

gokkal rendelkeznek. A kifejezés tehát nemcsak az érintett mikroorganizmusokra utal, hanem magában foglalja azok működési színterét is. Jellemzője a dinamikus jelleg, és a másodlagos anyagcseretermékek alapvető szerepe a fajok közötti összetett kölcsönhatások közvetítésében és a kompetitív környezetben való túlélés biztosításában.)

Az egereknél mikrobiom-depleciót hajtottak végre, széles spektrumú antibiotikumot és gombaellenes szert kaptak (vancomycin, neomycin, metronidazol, ampicillin és amphotericin-B) gyomorszondán keresztül egy hétig, napi kétszer. A beavatkozás sikerességét PCR-rel igazolták, amely kimutatta, hogy a székletben szignifikánsan csökkent a *Bacterioidetes*, *Firmicutes* és a *Gamma-Proteobacteria* törzsek száma a kontrollegerekhez képest. Ezt követően az egereknél műtéti úton, vagy méhfragmentumokat injektálva a peritoneumba idéztek elő endometriózist mind a kontroll-, mind a mikrobiom-depletált csoportnál. A műtétet követő napokban endometriumra jellemző laesiók alakultak ki és megnőtt a makrofágok és a proliferatív sejtek mennyisége az egerek szervezetében. A laesiók kisebbek voltak a mikrobiom-depletált egereknél, mint a kontroll csoportnál. A vizsgálat során kimutatták, hogy az endometriózisra jellemző, megváltozott bél mikrobiom fontos szerepet játszik a laesiók meglétében, és növekedésében. A méh mikrobiom azonban lényegesen nem befolyásolja a laesiók növekedését. Itt is megfigyelhető volt, hogy a mikrobiom depletált egereknél kisebbek voltak a

laesiók. Ezt követően gyomorszondán keresztül székletet vittek át az endometriózissal rendelkező és nem rendelkező egerekből a mikrobiom-depletált valamint a kontroll csoportba és eredményül azt kapták, hogy az endometriózissal rendelkező egerekből átvitt széklet hatására, a megváltozott bél mikrobiom miatt, növekedtek a laesiók és megnőtt a proliferatív endothelsejtek és a makrofágok mennyisége. Mivel az endometriózis gyulladással járó kórkép, vizsgálták a peritoneumban a gyulladáshoz vezető faktorok és sejtek meglétét is. A mikrobiom-depletált csoportban kevesebb CD206⁺ makrofágot, CD19⁺ B sejtet, CD4⁺ T-sejtet, és CD8⁺T-sejtet figyeltek meg a peritoneumban, mint a kontrollcsoportnál. Közel 150, székletben lévő metabolitot is vizsgáltak, végül a következőkre szűkítették le a vizsgálatot: kinasav (QA), citozin, 1-metilhisztidin, NG-dimetil-L-arginin, 2-aminoheptansav, N-acetil-aszparaginsav. Ezeket a metabolitokat tesztelték humán endometriosissejteken és kiderült, hogy a kinasav serkenti ezen sejtek proliferációját. Ha ezt a metabolitot az egerekbe bejuttatták, a laesiók megnövekedését figyelték meg. A metabolitok mérése tehát a jövőben egy egyszerűbb diagnosztikai módszerrel szolgálhat az endometriózis kórkép azonosításra.

Chadchan, S.B., Naik, S.K., Popli, P. et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites promotes endometriosis. *Cell Death Discov.* 9, 28 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01309-0>

01309-0

KN

E-learning – 2024

**A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság idén is meghirdeti
– online elérhető – E-learning továbbképzését.**

A meghirdetett tanfolyam 2024. augusztus 31-ig bármikor elvégezhető.

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság	Magyar Gyógyszerésztudományért Alapítvány
Szabadon választható továbbképzés gyógyszerészek számára	
e-learning – 2024	

A pontjováírás MGYT-tagok részére ingyenes
(ha még nem fizette meg idei tagdíját, azt kérjük mielőbb pótolja),
nem MGYT-tagoknak 10 000 Ft.

Továbbképzésünkről bővebb információt az mgyt.hu oldalon talál.



Dr. Oláh Tiborné (1942–2024)

Oláh Tiborné (szül. Ujhelyi Mária) megyei tisztii főgyógyszerész a Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei Mándok községben született 1942. szeptember 15-én. Középiskolai tanulmányait a debreceni Svetits Leánygimnáziumban végezte. A gyógyszerészi pálya iránti érdeklődése családi indíttatású, mivel ügyvéd édesapjának testvére a mándoki „Megváltó” gyógyszerertár tulajdonosa volt. Gyógyszerési diplomáját 1967-ben szerezte a Budapesti Orvostudományi Egyetem (jelenleg Semmelweis Egyetem) Gyógyszerésztudományi Karán.

Harmincöt éves gyógyszerészi tevékenysége alatt különböző munkahelyeken szolgálta Szabolcs-Szatmár-Bereg megye lakosságát. Évekig helyettesítő munkakörben a megye gyógyszerertáraiban a kritikus helyzetek megoldását segítette. Ezzel megismerte a gyógyszerertárak nagy részét és működési körülményeit. 15 évig a nyíregyházi Rozsnyay Mátyás Gyógyszerertár gyógyszerészeként látta el a körzet rászorulóit gyógyszerrel és az ahhoz tartozó információval, jó tanáccsal, nagy empátiával a beteg ember iránt. Az így szerzett gyakorlati tapasztalatok jelentősen elősegítették a későbbi vezetői beosztásokban meghozott emberséges döntéseit.

Közel 20 éves gyakorló gyógyszerészi tapasztala-



tát hasznosította a Gyógyszertári Központ Gyógyszerészeti és Szervezési Osztályának vezetőjeként, ahol öt évig dolgozott.

Az ÁNTSZ 1991-ben történt megalakulása óta látta el a megyei tisztii főgyógyszerészi teendőket. Ebben a beosztásában is a szolgálat vezérelte, a biztonságos és jó gyógyszerellátást szem előtt tartva irányította és végezte a szakmai felügyeletet és a sokrétű hatósági munkát, ami elsősorban segítségként jelent meg a kollégák felé.

Nyugdíjazása után is segítette a gyógyszerész kamara és a Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei gyógyszerészek munkáját, valamint aktív pályafutása alatt több gyógyszerészt készített fel a Rozsnyai-versenyre és értek el kiemelkedő eredményeket.

Mottója volt:

„Nem azok a nagy emberek, akik magasra nőnek.

Nem azok a hősök, akik másokat legyőznek.

Nagy ember ki küzd, de nem él magáért,

Odaadja szívét-lelkét a társai javáért.”

Emlékét betegek, ismerősei, munkatársai is tisztelettel és szeretettel megőrzik. Gyermekai mellett három unokája, Péter, Gábor és Réka is óriási nagy szeretetet kapott tőle. Nyugodjék békében.

Pályázati felhívás – CPH 2024

a CONGRESSUS PHARMACEUTICUS HUNGARICUS XVII. AND EUFEPS ANNUAL MEETING 2024 rendezvényen való részvétel támogatására

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Gyógyszeranalitikai Szakosztálya támogatni kívánja fiatal kutatók részvételét a

CONGRESSUS PHARMACEUTICUS HUNGARICUS XVI.

tudományos rendezvényen, ezért pályázatot hirdet részvételi díj fedezésének elnyerésére.

A támogatást 2 fő nyerheti el. Pályázhat egyetemi vagy akadémiai kutatóintézetben dolgozó, 35 éven aluli gyógyszerész, vegyész vagy vegyész-mérnök (PhD-hallgató vagy kutató), ha tagja az MGYT-nek és posztert mutat be a rendezvényen.

Pályázni az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető Pályázati űrlap kitöltésével és elektronikus úton történő eljuttatásával, valamint a poszter összefoglalójának melléklésével lehet.

Cím: Dr. Tóth Gergő szakosztálytitkár, **e-mail:** toth.gergo@pharma.semmelweis-univ.hu

Határidő: 2024. február 23. 16.00 óra

A támogatás elnyeréséről a Szakosztály vezetése dönt. A döntésről az érintetteket 2024. február 27-ig e-mailben értesítjük.

A Gyógyszeranalitikai Szakosztály Vezetősége

CENTENARY

Kertész É.: Pharmacy with passion from East to West	59
---	----

POSTGRADUATION INFORMATION

Biró K., Ujhelyi Z., Schlammadinger Á., Rázsó K., Buchholcz Gy., Boda Z.: Antithrombin III-deficient pregnancies – treatment options	62
Duda E., Varga L.: Recombinant proteins II. – Monoclonal antibodies II.	67

CONSULTATION PAGES

Télessy I.: Dry eye syndrome	76
------------------------------	----

BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

Baka J., Bácskay I.: Investigation of drug exposure while extemporaneous (magistral) preparation of medicine	78
Bertalan Á., Erdélyi L., Király Gy., Dinya E.: Electronic medical records and patient level medication management in Karolina Hospital	86

„FAKE”-TELEN TUDOMÁNY

Csupor D.: Melatonin: medicine or candy?	92
--	----

PRAXIS

Kósa D.: Menopause and its treatment	95
Budai M.: Zinc and the importance of zinc supplementation – For which patient?	99

NEWS	102
------	-----

GLEANNING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE	105
---	-----

IN MEMORIAM	111
-------------	-----

MGYTávoktatás – 2024. február



Biró Krisztina, Ujhelyi Zoltán, Schlammadinger Ágota, Rázsó Katalin, Buchholcz Gyula, Boda Zoltán: Antitrombin-III-deficit gravidák – kezelési lehetőségek

1. Miként változik a thromboemboliás események kockázata, ha a várandóssághoz még anyai antitrombin-III-deficit is társul?

- a) A vénás thromboemboliás események kockázata nem változik. ☐
- b) A vénás thromboemboliás események kockázata csökken. ☐
- c) A vénás thromboemboliás események kockázata hatszorosára emelkedik. ☐

2. A terhesség alatti thromboemboliás események lehetséges okai közül melyik jelenti a legnagyobb rizikót a terhesség kihordására?

- a) Thrombophilia. ☐
- b) Antifoszfolipid szindróma. ☐
- c) Műbillentyűs anyák terhessége. ☐

3. Antitrombin-III-hiányos terhesség során ki számít veszélyeztetettnek?

- a) Csak az anya. ☐
- b) Csak a magzat. ☐
- c) Mind az anya, mind a magzat veszélyeztetett. ☐

Duda Ernő, Varga László: Rekombináns fehérjék II. Monoklonális ellenanyagok II.

1. Mi az opsonizáció?

- a) A szervezetbe jutott kórokozók elpusztítása. ☐
- b) A szervezetbe jutott kórokozók felismerése, megjelölése a fagocitózisra. ☐
- c) A szervezetbe jutott kórokozók elrejtése az immunrendszer előtt. ☐

2. Mire használhatók az ADC típusú immunkonjugátumok?

- a) Csak terápiás célra. ☐
- b) Csak diagnosztikus célra. ☐
- c) Diagnosztikus és terápiás célra egyaránt. ☐

3. Az ADC immunkonjugátumon belül mi az antitest szerepe?

- a) A payload (rakomány) pontos célba juttatása. ☐
- b) Összeköti a célzó molekularészt a rakománnyal. ☐
- c) Citosztatikus tulajdonsága révén a tumorsejt apoptózisát okozza. ☐

GYÓGYSZERÉSZET

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA

KREDITPONTOS TÁVOKTATÁSI PROGRAM

A továbbképzés szakmai tartalma

A 2007 júliusában megkezdett távoktatási program 2024-ben is folytatódik. A Gyógyszerészet előfizetői részére rendelkezésre álló távoktatásban évente tíz alkalommal 2 dolgozatot veszünk számításba, a folyóiratban ikonnal jelölve meg őket. A kreditpontos továbbképzés céljára olyan dolgozatokat választunk, amelyek az alkalmazott farmakológia, gyógyszer-technológia, gyógynövény-alkalmazás, kémiai ismeretek, szervezéstudomány területekről szólnak. Így minden évben lehetőség nyílik e területek mindegyikének lefedésére és ezzel a naprakész általános gyógyszerészeti ismeretek továbbképzés keretében történő megszerzésére.

A szerezhető kreditpontok száma

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

A részvétel feltétele

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

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

Technikai tudnivalók

A Gyógyszerészet januári számától – hasonlóan a 2008-ban kialakított gyakorlathoz – évi tíz alkalommal, alkalmanként két dolgozatot jelentetünk meg a távoktatási program keretében. A kiválasztott dolgozatokat „bagoly” piktogrammal jelöljük. A dolgozatokhoz tartozó kérdéseket a lap utolsó oldalán közöljük. Minden dolgozathoz három-három egyszerű feleletválasztós kérdés tartozik, kérdésenként egy jó válasszal. A válaszok beküldésére mindig a tárgyhónapot követő hónap utolsó napjáig van lehetőség (tehát pl. a januári Gyógyszerészetben közölt kérdésekre adott válaszokat február 28-ig kell beküldeni).

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

A Gyógyszerészet folyóiratban, 2024-ben tervezett továbbképző közlemények témái

Fejezetek az alkalmazott farmakoterápiából

- Cystás fibrosis kezelése
- Előretörő gombás fertőzések és kezelésük

A gyógyszer-technológia aktuális kérdései

- Új kihívások a bőrpenetrációs vizsgálatok területén
- Innovatív szemészeti készítmények

Gyógyszerészi gondozás a gyakorlatban

- Modern életmód okozta ízületi panaszok és kezelésük
- Szemölcsök és tyúkszem kezelése

Növényi szerek helye a mai gyógyszerkincsből

- Acetilkinészteráz-gátlók a hazai flórában
- Kognitív teljesítményt fokozó növények

Epidemiológia és farmakoökonomia gyógyszerészeti vonatkozásai

- Digitalizáció az egészségügyben



Jelentkezés módja és határideje

Jelentkezni 2023. december 1-től lehet az MGYT honlapján lévő jelentkezési lap kitöltésével.

A 2024. évi jelentkezésekre 2024. február 29-ig van lehetőség. A GYOFTEX-rendszerbe történő regisztrálás a résztvevő feladata, a pontszámokat a Titkárság rögzíti.

Figyelem! Mindenkinnek, aki a távoktatásban részt kíván venni, jelentkeznie kell, függetlenül attól, hogy 2023-ban résztvevője volt-e a távoktatásnak. Minden részletkérdésben felvilágosítást ad a Titkárság (1085 Budapest, Gyulai Pál utca 16., tel.: 483-1466, e-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu)

Gáspár Róbert
főszerkesztő

Varga László
felelős szerkesztő

MIDERIX

tabletta

metokarbamol, paracetamol

380 mg/300 mg

60x



AKUT DERÉKFÁJDALOM TÜNETI KEZELÉSÉRE,
akut vázizom betegségekkel összefüggő fájdalmas izomgörcsök rövid távú tüneti kezelésére



 **MAGYAR
GYÓGYSZER**

Miderix 380 mg/300 mg 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 ENGEDÉLY SZÁMAI: OGYI-T-23973/01 | OGYI-T-23973/02

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS LEGUTOLSÓ FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA: 2023. január 14.

Bővebb információért, kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.

**ALKALMAZÁSI
ELŐÍRÁS:**



Termék	Bruttó fogyasztói ár	TB támogatás
Miderix 380 mg/300 mg tabletta 60x	2 751 Ft	0%

Az árak 2023.04.01-től érvényesek. A mindenkor érvényes árakkal kapcsolatban keresse fel a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapját, www.neak.gov.hu | Szöveg lezárásának dátuma: 2023. november 28. | 2023/10 MIDEX