

GYÓGYSZERÉSZET

LXVIII. évfolyam 4. szám

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja



A tartalomból

Vincze Zoltán

**Az MGYT szerepe
a kamara megalapításában**

Duda Ernő

**Áttörések a daganatos
betegségek terápiájában**

Csupor Dezső

**Két „divatos” molekula, és
ami mögöttük van**

Jubileumi interjúsorozat

**Dr. Csoór-Tóth Anita
és dr. Szarvasházi Judit**



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

2024/04.

GYÓGYSZERÉSZET LXVIII. ÉVFOLYAM

GYOGAI 67: 169–224

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: Rozsnyaysok a dobogó felső fokán ... 171
- Vincze Zoltán, Hetényi László: A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság szerepe a Magyar Gyógyszerész Kamara megalapításában ... 174
- Az MGYT Centenáriumú továbbképzés sorozata ... 177

Továbbképző közlemények



- Duda Ernő: Áttörések a daganatos betegségek terápiájában: Immunchek-point-gátlók és élő gyógyszerek (genetikailag módosított sejtek) ... 179
- Pintér Dávid, Balogh Andrea, Benkő Ria, Tóth Erika Hajnalka: Magyar vonatkozások egy nemzetközi kórképben – A Journal of Sleep Research által 2023-ban kiadott, az insomnia kezelését célzó terápiás irányelv áttekintése ... 188
- Viola Réka: Atópiás dermatitis kezelésének terápiás lehetőségei a legújabb nemzetközi ajánlások tükrében ... 198

BrAIN Pályázat



- Horváth Kata Virág, Demeter Fruzsina, Herczeg Mihály: A véralvadást gátló fondaparinux FGH triszacharid építőelemének új szintézise ... 203

„Fake”-telen tudomány



- Csupor Dezső: NAD⁺, NR: két „divatos” molekula, és ami mögöttük van ... 209

Aktuális oldalak



- Budai Marianna, Varga László: Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által 2023-ban törzskönyvezett új gyógyszerek. 2. rész ... 212

Hírek



- ... 219

Könyvismertetés



- Dobson Szabolcs: Gyógyszerek, gyógyszerészek, gyógyszertárak – három évszázad érdekességei ... 223



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 részleteik) másodközléséhez a Gyógyszerészet szerkesztőségének előzetes hozzájárulása szükséges.

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

A lapban megjelenő információk egészségügyi szakembereknek szólnak, a tudomány aktuális állását igyekeznek tükrözni, és nem helyettesítik az orvossal, gyógyszerésszel történő konzultációt. Terápiás és gyógyszeralkalmazási kérdésekben a vonatkozó eljárásrendek és az alkalmazási előiratban foglaltak a mérvadók. Nyomdai kivitelezés: Pauker Nyomda Kft., felelős vezető: Vértés Dániel.

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.



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 (esettanulmány 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 farmakoökómia 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. Zekó Romána SE, GyTK, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet 1092 Budapest, Hőgyes Endre utca 7. e-mail: zeklo.romana@pharma.semmelweis-univ.hu, tel.: +36-20-825-96-21	Személyre szabott magisztrális gyógyszerkészítés lehetőségei a gyógyszerértári gyakorlatban

Kertész Éva

Rozsnyaysok a dobogó felső fokán

Már kezdő gyógyszerészként a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tagjai, a Rozsnyay Mátyás Emlékverseny első díjasai. Dr. Csoór-Tóth Anita a kórházi és közforgalmú patikában, dr. Szarvasházi Judit a Galenus kiadványain keresztül éli meg a gyógyszerészet sokszínű világát, ahol a tanulásnak, kreativitásnak nincs határa.



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

Csoór-Tóth Anita

Két alkalommal is indultál a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyen. 2019-ben Berekfürdön harmadik, majd 2021-ben Kecskeméten első helyezést értél el „Az idős betegek gyógyszerelésének optimalizálása egy krónikus belgyógyászati osztályon” című dolgozatoddal. Minek köszönheted az első díjat?

Nemzetközi minták alapján, az EU(7)-PIM listát alapul véve vizsgáltuk meg az idősök gyógyszerelését a Budapesti Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézetben, ahol jelenleg is dolgozom. Kutatásunk során hangsúlyt fektettünk azon gyógyszerekre, amelyek szedése idős korban nagyobb kockázatokat hordozhat magában. Munkánkban kvalitatív és kvantitatív vizsgálatokat végeztünk, majd statisztikai analíziseket hajtottunk végre az eredményeink értékelésére. Ezt értékelte a zsűri.



„A tudomány határa véges,
de a figyelem, az empátia
nyugodtan lehet végtelen.”

A kórház életében hol hasznosul a gyógyszerész tudományos ambíciója?

Az egészségügy az egyik leggyorsabban fejlődő tudományág, ami azt is jelenti, hogy orvosként, gyógyszerészként az életünk végéig tanulni kell. Szinte minden nap megjelenik egy-egy új információ, amely felülírja a korábbi tudásunkat. A tudományos munka esszenciális a mindennapi tevékenységünkben. Halmos Gábor professzor úr, a Debreceni Egyetem Biofarmácia Tanszék vezetője mindig azt hangsúlyozta, hogy bárhol is dolgozik az ember, megfelelő adatok hiányában nem lehet jó tanácsokat adni. A gyógyszer-

részetben alaptézis, hogy ha átlátja az ember, hogy mit miért tesz, azzal könnyebbé teszi a munkát, de a lényeg mégiscsak az optimális betegellátás.

Olyan kórházi gyógyszerértárban dolgozol, amely közforgalmú feladatokat is ellát. Mennyire lehet megterhelni a betegeket az információval, van-e erre stratégiád?

Azt vallom, hogy mindenképp beszélgetni kell a beteggel. Ezt a szemléletet fektette le a Bajcsyban dr. Higyisán Ilona, és dr. Csontos Diána főgyógyszerész is ezt képviseli. Mi, itt a kórházi gyógyszerértárban a kollégákkal meg tudjuk vitatni a bonyolultabb helyzeteket, jó a kapcsolatunk az orvosokkal. Lehet, hogy időnként ismétlem önmagam, és olyan dolgokat is igyekszem átadni a betegeknek, amikről esetleg már hallottak. Tapasztalatom szerint ezt sosem bánják a betegek, sőt, biztosak lehetünk abban, hogy örülnek a törődésnek, és hasznosnak tartják a tájékoztatást.

Mivel foglalkozol szívesen a munkádon kívül?

A szabadidőmet a férjemmel töltöm, és szeretek olvasni, sportolni. A sportolás a szabadtéri futást jelenti, edzek, szeretnék elindulni néhány versenyen.

Mindig versenyzel magaddal és a világgal?

Igen, igyekszem az élet minden területén maximálisan hozzáállni mindenhez. Alapvetően az a célom, hogy a tudásommal segítsek. Bárkinek. Úgy hiszem, hogy ez az alázat, segítség a mi szakmánkban különösen fontos. A betegnek az is sokat jelent, ha a problémájáról beszélhet velünk. Néha nem árt tudatosítani magunkban, hogy a tudomány határa véges, de a figyelem, az empátia nyugodtan lehet végtelen.



Dr. Csoór-Tóth Anita a Budapesti Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet Intézeti és Borostyán Gyógyszertár gyógyszerésze és dr. Szarvasházi Judit a Galenus Gyógyszerészeti Lap- és Könyvkiadó főszerkesztője

Szarvasházi Judit

Nem állíthatjuk, hogy szokványos gyógyszerészi pálya lenne a tiéd, hiszen a gyógyszerészettől a szakmai újságírásig, a marketingtől a kutatásig sok területen szerzett tapasztalatot. Mikor kezdődött a kapcsolódás a Magyar Gyógyszerésztudományi Társasággal?

Valóban, megtapasztaltam a gyógyszerészet sokszínűségét. A közforgalomban kezdtem a pályám, először Budapesten, majd Pilisvörösváron, közben doktoranduszként a gyógynövényekkel foglalkoztam. Az egyetem után rögtön MGYT-tag lettem. Fiatal gyógyszerészként felkarolt ez a közösség, befogadtak és onnantól kezdve érzem, hogy a gyógyszerészek nagy családjához tartozom. Őszintén sajnálom azokat az embereket, akik nem tudják, hogy mi a közönség ereje, ami sok nehézségen átlendít.

Hogyan történt a váltás a napi gyógyszerészi munkától a média világába?

Bár inkább humán beállítottságúnak tartom magam, végül a gyógyszerészet mellett döntöttem, elsősorban azért, mert apukám is gyógyszerész. Szinte a patikában nőttem fel, ott volt a lakásunk, és én kiskorom óta azt szerettem volna csinálni, amit apukám. A kommunikáció azonban mindig érdekelt. Egy ideig a gyógyszerészetet és a kommunikációt együtt csináltam, és amikor már egyértelmű volt, hogy a kettő között választani kell, akkor a kommunikáció mellett döntöttem. A hivatásom szószólója akartam lenni. Azért dolgoztam, és jelenleg is ez a legfontosabb célom, hogy a gyógyszerészeknek legyen egy olyan kommunikációs csatornája, amely a betegekhez szól. Ez a csatorna volt először az osztrák és német mintára készült Patika Tükör, majd 1996-tól a Patika Magazin, melynek a mai napig a főszerkesztője vagyok. Újságírók írtak természetesen egészségügyi témában, itt-ott elvétve voltak egészségről szóló rovatok az újságokban, de ilyen egységes, szakemberek által írt, a lakosságnak szóló egészségügyi kommunikáció nem volt korábban Magyarországon.

Nemrégiben ezért a tevékenységért kaptad meg a Magyar Ezüst Érdemkereszt kitüntetést, amelyhez ezúton is gratulálok!

Köszönöm! Nagy büszkeség számomra, és azt hiszem, a szakmám számára is ez a díj, amelyet „a magyar emberek egészségkultúrájának és gyógyszerismeretének fejlesztését, valamint felelős gyógyszerhasználatra nevelését szolgáló” tevékenység elismeréseként vehettem át.

Sokáig emlegette a szakma az előadásodat, amellyel megnyerted a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyt. Mi tette különlegessé a pályamunkádat?

Pablo Picassónak van egy mondása, hogy „az emberek között több a másolat, mint az eredeti”. Én ezt úgy fogalmaznám át, hogy mindenkinben van eredeti. A kérdés az, hogy ezt ki tudja-e hozni magából, vagy meg tudja-e mutatni másoknak. Nem szeretem az átlagos dolgokat, egy kicsit mindig, mindent meg akarok változtatni. Az első voltam a Rozsnyay történetében, aki az előadásában a fekete-fehér diák helyett színes diákkal jelentkezett. Volt, aki azt mondta, hogy nem lehet eltérni az eddigi előadások megszokott stílusától, a többség mégis értékelte, így végül én nyertem meg a versenyt. Hatalmas öröm volt, talán így érezhet a sportoló is, amikor föláll a dobogó legfelső fokára.

Megéled a gyógyszerészi hivatásodat a szakmai kommunikáción keresztül?

A kommunikáción, vagyis a Galenus kiadványain keresztül a gyógyszerészekkel szinte napi kapcsolatom van, sokan megtisztelnek a bizalmukkal. Valójában sosem szakadtam el a gyógyszerészettől, sőt, bizonyos értelemben még közelebb is vagyok a pályatársaimhoz, mint akkor, amikor a gyógyszertárban dolgoztam. Hiszem, hogy a lakosság számára érthető szakmai kommunikáció nagyban hozzájárul a hivatásunk kiteljesedéséhez.

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság szeretettel várja az érdeklődőket a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre, melynek időpontja 2024. május 10–12., helyszíne: Budapest, Millennium Hotel (1089 Budapest, Üllői út 94–98.).

A fiatal gyógyszerészek előadásainak meghallgatásán túl a verseny lehetőséget nyújt a találkozásra, értékes szakmai párbeszédre. A rendezvényre regisztrált kollégák és versenyzők részt vehetnek az MGYT centenáriumi ünnepségén május 11-én, délután, a Semmelweis Egyetem Nagyvárad Téri Elméleti Tömb dísztermében.

Regisztrálni lehet az mgyt.hu honlapon. Kérdés esetén forduljon a titkársághoz a titkarsagvezeto@mgyt.hu e-mail-címen, vagy telefonon: +36 20 492-6916.

Vincze Zoltán, Hetényi László

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság szerepe a Magyar Gyógyszerészi Kamara megalapításában

Az 1924-ben megalakult Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság (1966–2003 között *Magyar Gyógyszerészeti Társaság* – a továbbiakban Társaság) az elmúlt 100 év túlnyomó részében irányítója, képviselője volt a hazai gyógyszerészetnek. Az első alapszabály (amelynek alapvető célja lényegét tekintve nem változott) a Társaság működésének célját az alábbiakban határozta meg: „A magyar gyógyszerészi erkölcsök öregbítése érdekében a természettudományok szeretetének ápolása, a gyógyszerészeti tudományok művelése, a hazai gyógyszerészet történetének tanulmányozása, a gyógyszerési gyakorlatnak tudományos alapon való kiépítése és a gyógyszerész-ifjúságnak támogatása mindazon törekvéseiben, melyek a haza és a hivatás iránt való odaadó szeretet növelésére alkalmasak.”

A hivatásunk érdekében kifejtett tevékenység, a szakmai érdekképviselés és érdekérvényesítés nem volt zökkenőmentes. A 80-as évek végén sokan úgy gondoltuk, hogy a korábbiaktól lényegesen „kedvezőbb helyzetben vagyunk hivatásunk pozitív értelemben történő megváltoztatására, átalakítására a különböző kérdésekben kialakított álláspontunk érvényesítésére” [1].

Ugyanakkor láttuk, hogy a tudományos társaság a gyógyszerészet egységét szolgálja, de feltétlenül szükségesnek látszik a Gyógyszerészi Kamara létrehozása. Ezáltal a tudományos és érdekképviselési terület egymástól elkülöníthető és mindkét terület hatékonyabban működtethető. Ennek érdekében a Társaság elnöksége 1988 novemberében Ideiglenes Szervező Bizottságot hozott létre és megbízta dr. Vincze Zoltánt és dr. Hetényi Lászlót a feladat ellátásával.

A feladatok között szerepelt – többek között – a gyógyszerész kollégák véleményének kikérése a Kamara létrehozásáról. „Egyetért-e azzal, hogy önálló Magyar Gyógyszerészi Kamara alakuljon?” A kérdést

tartalmazó szavazólapot elküldtük valamennyi, a gyógyszerészi nyilvántartásban szereplő gyógyszerésznek.

A kérdésre adott – nagyszámú – választ visszaküldő kollégáknak küldtük meg később az alakuló Közgyűlésre szóló meghívókat. További feladat volt az ideiglenes működési szabályzat kidolgozása, a Kamara Alakuló Közgyűlésének, valamint a kamarai Alapszabály – amelyhez gyógyszerész kollégáink véleményére is számítottunk – előkészítése.

A Gyógyszerészi Kamara főbb feladatai közé soroltuk a következőket: szakmai érdekképviselés, fegyelmi hatáskör, állásfoglalás szakmai-etikai kérdésekben, közreműködés hivatásunkat érintő jogszabályok alkotásában és megfogalmaztunk a gyógyszertárak gyógyszerészi tulajdonlásának szükségességét. Amennyiben a kötelező tagság mellett foglalnunk állást, a Kamarának alapvetően biztosítani kell olyan jogokat, amelyek biztosítékot nyújtanak arra, hogy a kamarai tagok érdekvédelmét a legkörültekintőbben garantálja [2].

Hasonló gondolatokat fogalmaztak meg az orvosok, építészek, pedagógusok, később mások is. Velük közösen terveztük a jövőt. Ezeken a megbeszéléseken elsősorban a kamarai törvény létrehozását, valamint a kamarai tagsággal kapcsolatos kérdéseket tárgyaltuk. A megbeszéléseken Társaságunkat dr. Nikolics Károly elnök és dr. Vincze Zoltán főtítkárs képviselte. Az építészek részéről a megbeszéléseken részt vett dr. Tölgyessy Péter jogász, akinek fő kutatási területe a kamarákhoz kapcsolódott. Véleménye szerint jól működő, hatékony kamara nem képzelhető el kötelező tagság („kényszertagság”) nélkül.

E kérdésben megoszlottak a vélemények, a kamarai törvény létrehozásának kérdésében azonban egyetértés volt. Tekintettel arra, hogy a döntéshozókkal folytatott előzetes tárgyalások nem biztattak minden hivatásra külön-külön megalkotott törvénnyel, ezért



Vincze Zoltán 1966-ban végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. 1969-ben Gyógyszerészdoktori fokozatot szerzett. Gyógyszer-technológiából, egészségügyi és gyógyszerügyi szervezésből, klinikai gyógyszerészetből szakvizsgázott. 1966-tól az Egyetemi Gyógyszertárban dolgozott, aminek később vezetője lett. 1994-től a Gyógyszerügyi Szervezési Intézet: igazgatóhelyettes, 1992–2005; egyetemi tanár, 2005-től Pharmafontana Gyógyszerészeti Rt. igazgató. Tagja volt a Magyar Tudományos Akadémia: Orvosi Tudományok Osztálya, Gyógyszerésztudományi Bizottság Egészségügyi Felsőoktatási Szakmai Bizottságnak, Egészségügyi Tudományos Tanácsnak, a Gyógyszerész Szakmai Kollégium elnöke. 1986–2004 a Gyógyszerészet szerkesztője.

valamennyi kamarára egységesen alkalmazható Kamarai törvény létrehozása látszott kivitelezhetőnek. Ezt azonban valamennyien csak átmeneti megoldásként képzeltük el. Ez az elképzelés nem jött létre és a szakmai együttgondolkodás is befejeződött, miután reális valósággá vált az önálló Kamarák megalapítása. A közös megbeszéléseknek, a vélemények cseréjének azonban igen sok a későbbiekben felhasználható előnye volt.

A Társaság kezdeményezte a Magyar Gyógyszerészi Kamara megalakulását, kapcsolatai révén számos tárgyalást folytatott, mindvégig támogatta a Kamara létrehozására alakított szervező bizottságot, valamint anyagilag is segítette a megalakulást [3].

A célok és feladatok meghatározásánál nehéz helyzetben voltunk, hiszen nem voltak példák, előzmények, amelyekre támaszkodhattunk volna, ugyanis hazánkban még soha nem működött gyógyszerészi kamara. Készült ugyan egy alapszabály-tervezet a háború előtt és a megvalósítás is a küszöbön állt, ezt azonban a körülmények nem tették lehetővé. Az előzmények hiánya hátrány volt, előny viszont, hogy olyan kamarát tudunk alakítani, amely az adott viszonyok között szolgálja valamennyi gyógyszerész érdekét. Az Ideiglenes Bizottság példákat keresett és talált európai országokban, ahol eredményesen működtek kamarák. Megszereztük az osztrák és nyugatnémet, valamint a dán és svéd kamarák alapszabályait és működésük gyakorlatát. Valamennyi szervezet igen jól működött, szándékainkhoz az osztrákoké állt a legközelebb. A kamaraalapítással kapcsolatban benyújtottunk egy rövid tervezetet dr. Csehák Judit szociális és egészségügyi miniszter asszonynak, dr.

Pozsgay Imre államminiszter úrnak, valamint dr. Harangi György, a Szociális és Egészségügyi Minisztérium Gyógyszerészeti Főosztály vezetőjének. Valamennyien támogatták a Gyógyszerészi Kamara megalapítását. Pozsgay államminiszter úr válaszában egyetértett a kamaraalapítással, de kérte, hogy vegyük figyelembe az egyesülési törvényt. E törvény azonban nem teszi lehetővé a kötelező tagság előírását. Ennek hiányában elképzelhetetlen, hogy hivatásunk érdekeit megfelelően képviselni tudó, jogokkal rendelkező Gyógyszerészi Kamarát alapítsunk. A Magyar Demokrata Fórum Gyógyszerészi munkacsoportja tanácskozást szervezett, amelyen megjelent dr. Antall József, az MDF alapítótagja, a későbbi miniszterelnök. A tanácskozáson szóba került a Magyar Gyógyszerészi Kamara alapítása is, amelyről a Fórumon dr. Vincze Zoltán beszélt. Antall dr. a Kamarával kapcsolatban a következőket mondta: „A magyar gyógyszerész társadalomnak – megtartva tudományos társaságait és a tudományos szerveződés jelentette erőt – ki kell alakítania az egyéni gyógyszerész szakszervezeti mozgalmat, azt a szakmai-érdekvédelmi szervezetet, amely mindenütt Nyugat-Európában és elsősorban velünk legszorosabb kapcsolatban lévő osztrák és nyugatnémet területen működik. Itt az Ausztriában és az NSZK-ban jól funkcionáló gyógyszerészi kamarákra gondolok. Végre kell hajtani mindazokat a társadalmi önszerveződéseket, ami a gyógyszerészi szakma alapjait lerakja” [4]. Széles támogatói bázist tudhattunk magunk mögött. A legfontosabbak azonban a gyógyszerészek voltak, akik a számukra megküldött kérdésre – *Egyetért-e azzal, hogy önálló Gyógyszerészi Kamara alakuljon?* – egyértelmű igennel válaszoltak. Megkezdhettük az első Magyar Gyógyszerészi Kamara alakuló Közgyűlésének előkészítését. A Magyar Gyógyszerészi Kamara 1989. július 15-én, a Semmelweis Egyetem Elméleti Tömbjének dísztermében megalakult. A magyar gyógyszerészet történetének igen jelentős eseményén 448 gyógyszerész vett részt. Az alakuló közgyűlés elfogadta az alapszabályt és megválasztotta tisztségviselőit.

Elnök: dr. Vincze Zoltán

Alelnökök: dr. Gyarmathy Miklós, dr. Mezey Géza, dr. Südy György

Titkár: dr. Hetényi László

Elnökségi tagok: dr. Bacsá György, Benyhe Kálmán, dr. Dávid Ágoston, Gara István, dr. Grabarits István, dr. Kőhalmi József Sándorné, dr. Küttel Sándor, dr. Pelle Pál, dr. Stenszky Ernő, Ugriné dr.

Hunyadvári Éva, dr. Vancsura István, dr. Weltler János

Felügyelő bizottság: dr. Katona Kálmánné, dr. Kata Mihály, dr. Várszegi László.

Megkezdhattuk a Magyar Gyógyszerészeti Kamara országos szervezetének kiépítését. 1990 őszén a Kamara titkára valamennyi megyébe ellátogatott, hogy előkészítse és segítse a megyei szervezetek létrejöttét. 1990 év végén önálló szakmai lapot alapítottunk *Gyógyszerészeti Hírlap* címmel. A lap I. évfolyamának 1. számában dr. Grabarits István „A Magyar Gyógyszerészeti Kamara törvénytervezetei” című tanulmányában megfogalmazott megállapításai a mai napig érvényesek. „Egy mesterség egészséges működéséhez a kor kihívásaira választ adni képes szervezetek, életteret megengedő és fegyelmező törvények szükségesek. A gyógyszerészeti egyesületek története a 19. század elejétől számítható, azonban országos egyesület csak 1872-ben jöhetett létre, mely folyamatosan működött az 1950-es felszámolásig. Ebben az időben önálló gyógyszertárak voltak, mindenre kiterjedő törvényes érdekvédelem nélkül. Állandóan napiranden volt a Kamara felállítása, a történelem azonban úgy alakult, hogy az sohasem sikerült. Napjaink történetében pedig az a furcsa eset állt elő, hogy a gyógyszerészek és a gyógyszertárak nem önállóak mégis Kamarát hoztak létre 1989. július 15-én. Új szabadságunk reményének kihívására volt ez a gyógyszerészek gyors válasza, a Kamarától várva a jogtipró államosítás következményeinek felszámolását és az önállósulást.” A megalakult Magyar Gyógyszerészeti

Kamara az elsők között közreműködött a gyógyszerészeti magántevékenységről szóló rendelet megalkotásában. „9/1990. (III. 28.) SZEM rendelet a gyógyszerészeti magántevékenység gyakorlásáról. Az egészségügyről szóló 1972. évi II. törvény 69. § (3) bekezdésében és 81. § 82. bekezdésében, valamint a szociális és egészségügyi miniszter feladat- és hatásköréről rendelkező 17/1988. (III. 29.) MT rendelet 2. § g pontjában kapott felhatalmazás alapján – az érintett miniszterekkel és az országos hatáskörű szervek vezetőivel, valamint az érintett szakszervezetekkel és a Magyar Gyógyszerészeti Kamarával egyetértésben – a következőket rendelem.” E rendelet alapján indulhatott el hazánkban a magángyógyszerészeti tevékenység. Fentiek alapján megállapíthatjuk, hogy a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, kapcsolati rendszerét is felhasználva, kezdeményezte és segítette a Magyar Gyógyszerészeti Kamara megalapítását. Ennek érdekében a Társaság elnöksége szervező bizottságot hozott létre a feladatok elvégzésére. A cél érdekében a gyógyszerészek egységes álláspontot képviselve, eredményesen tevékenykedtek.

Irodalom

1. Dr. Vincze Zoltán és dr. Nikolics Károly: Gondolatok hivatásunk egységéről. *Gyógyszerészet* 33, 511–513. (1989). – 2. Dr. Nikolics Károly, dr. Stenszky Ernő, dr. Vincze Zoltán: Gondolatok a gyógyszerészet helyzetéről. *Gyógyszerészet* 33, 248–250. (1989). – 3. A Magyar Gyógyszerészeti Társaság és a Magyar Gyógyszerészeti Kamara. *Gyógyszerészet* 33, 564. (1989). – 4. A Magyar Demokrata Fórum Gyógyszerészeti Munkacsoportjának tanácskozása. *Gyógyszerészet* 33. 430–436. (1989).



Az MGYT Centenárium továbbképzés-sorozata

Szolnok, 2024. február 10.

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság soron következő, a centenáriumi továbbképzés-sorozat keretein belül szervezett, szabadon választott, minősített elméleti kategóriában akkreditált továbbképzését 2024. február 10-én, Szolnokon rendezte meg. A rendezvény helyszíne a Vármegyeháza, vármegyénk büszkesége; emeletes épületét 1878-ban emelték, klasszicista stílusban, Benkó Károly műépítész tervei szerint, az építési munkálatokat Pucher József építész irányította.

A továbbképzés tematikája az alábbiak szerint alakult:

A rendezvény népszerűnek bizonyult, a résztvevők és a kísérők létszáma 30 főt tett ki. A továbbképzés tesztvizsgával zárult, gyógyszerészek számára sikeres tesztvizsgával 16 pont került jóváírásra, asszisztensek számára 8 pontot ért a szakmai nap. A közös, társasági ebéd mellett szabadidős programokat is terveztünk: filmvetítést, illetve a vármegyei Damjanich János Múzeum időszaki kiállításainak megtekintését. A múzeum vendégszeretettel, értékes gyűjteményével és szakértő munkatársaival híven szolgálja alapítói küldetését: „A Damjanich János Múzeum küldetése, hogy az



Szalay Annamária szervező,
előadó és házigazda

Alföld szívében Szolnok Megyei Jogú Város és Jász-Nagykun-Szolnok vármegye régészeti, történeti, numizmatikai, néprajzi, képzőművészeti, iparművészeti és irodalomtörténeti örökségét, gyűjtse, őrizze, feldolgozza és közlétegye.” Továbbképzésünk – vármegyei hagyományainknak megfelelően – ezúttal is a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság és a Magyar Gyógyszerész Kamara vármegyei szervezeteinek együttműködése, közös szervezése keretében valósulhatott meg.

Találkozunk a jövőben is Jász-Nagykun-Szolnok vármegyében; szeretettel várjuk a kollégákat!

Szalay Lászlóné Szabó Anna Katalin
az MGYT Jász-Nagykun-Szolnok vármegyei alelnöke
Szalay Annamária PhD,
az MGYK Jász-Nagykun-Szolnok vármegyei elnöke

A Centenárium továbbképzés-sorozat szolnoki állomásának tudományos programja	
09.00–10.30 Bácskay Ildikó	A gyógyszeripar és MGYT kapcsolata
10.30–12.00 Szalay Annamária	A közforgalmú gyógyszerészet aktualitásai
13.00–14.30 Hajdú Mária	Az MGYT fontossága a gyógyszerészetben
14.30–16.00 Takács Gézané	Metabolikus szindróma

Pécs, 2024. március 8–10.

Mindig kihívás olyam tartalommal megtölteni egy kötelező szinten tartó továbbképzést, mely minden szakterület gyógyszerészei számára vonzó és őket részvételre sarkallja. A pécsi szervezők kilenc képzési blokk kialakítása mellett döntöttek, így a gyakorlat-orientált képzést gyógyszerész oktatók mellett neves klinikusok bevonásával oldották meg, s a mindenkinek szánt tartalmak mellett a Gyógyszerellátási, valamint a Kórház-klinikai szakgyógyszerészetre, a Toxikológiai és az Ipari szakgyógyszerészetre szakspecifikus előadásokat is szerveztek a kollégáknak.

Az első fél nap első blokkjában a gyógyszerellátás aktualitásait és kihívásait, valamint a lehetséges okokat és

megoldási irányokat mutatták be előadóink. Kávészünet után a terápiás ismeretek és tanácsadás, speciális betegcsoportok szekcióban a terhesség alatt és az időskorban felmerülő kihívások megoldásai kerültek megbeszélésre, továbbá színes bemutatás tette emlékezetessé a gyógyszerek gyakori bőrgyógyászati mellékhatásairól szóló előadást. Ezen a napon került sor a gyógyszer-technológia és ipari gyógyszerészet iránt érdeklődő kollégák számára két szakspecifikus előadásra is.

A második napon a fő blokkban ismét a gyógyszerellátás volt a főszerep, melyben a generációváltás kihívásairól, aktuális szakmapolitikai kérdésekről és a gyógyszer-nagykereskedelem minőségbiztosításá-



A hallgatóság megtöltötte az előadót

ról, valamint a gyógyszernek nem minősülő termékköröket érintő kérdésekről hallhattunk informatív, remek beszámolókat. A gyógyszerértári gazdálkodás és marketing blokkban a gyógyszerárak hatályos szabályozás keretei között elérhető marketing eszközökről és szolgáltatásmarketingről szóló előadásokkal készültek az előadók.

A Kórházi-klinikai gyógyszerészet szekciójában a krónikus szívelégtelenség kezelésének gyógyszerészi optimalizálási lehetőségeiről, továbbá a táplálásterápia újdonságairól és e termékkörhöz tartozó betegtanácsadási tudnivalókról tartottak előadást a nagyszámú érdeklődők előtt. Szintén sok kollégát vonzott a Toxikológia szekció, ahol a gyógyszer-metabolizmus vizsgálatának farmakológiai lehetőségei kerültek bemutatásra, majd a témakört jól szemléltető esetbemutatókkal a hazai és regionális gyógyszermérgezéseket és azok azonosítási lehetőségeit taglaló előadások következtek.

Ebéd után a rendezvény a közös blokkokkal folytatódott. Ebben az előadók először a koronavírus-pandémiából levonható következtetéseket és a megváltozó egészségügyi ellátórendszer kérdéseit boncolgatták, majd kávészünet után a gyógyszerészi szerepvállalás került elő a közvetlen lakossági ellátásban és kórházi-klinikai területen egyaránt: új irányokat mutatva az adherenciaprogram tapasztalatai és a gyógyszerészi tanácsadás jövőképe volt az egyik, illetve a vakcináció mint gyógyszerészi kompetencia Magyarországon volt a másik előadás témája.

A hosszúra nyúló napot egy „Telemedicina és e-Health” blokkal és stílusosan egy online előadással zárták az egybegyűlteket, melynek keretében a jövőkutató szemszögekből tekintette végig az előadó a digitalizáció és AI hatását az egészségügyben.

A rendezvény utolsó napján a hallgatóság ismét kiváló előadásokon keresztül három fő klinikai terület aktualitásaival ismerkedhetett meg: a reumatológia, a kardiológia és a reanimáció területeiről.

Ezen a napon is szakképesítésekhez igazodó programmal várták a résztvevőket a párhuzamos blokkok, így a gyógyszerellátási gyógyszerészet iránt érdeklődők a gyógyszerfejlesztés és engedélyezés új irányait és valós életbeli adatok alkalmazásának lehetőségeit, valamint az egészségügyi technológiai értékelés alapjait és hazai példáit hallhatták a jelenlévők.

A kórházi-klinikai gyógyszerészet blokkban a betegre szabott gyógyszeresztás területén, valamint a betegágy melletti gyógyszerészi szolgáltatások új módszertani levelében foglaltak kapcsán szerzett tapasztalatokat osztották meg a résztvevőkkel.

A toxikológia blokkban a gyógyszer-szint-monitorozás modern analitikai munkáját mutatta be nagyon szemléletformáló módon az előadó, melyet követően a szekció zárásaként a PTE Laboratóriumi Medicina Intézetében folyó toxikológiai vizsgálatokat ismerhetjük meg tanulságos és aktuális példákkal.

Az ipari gyógyszerészet blokkban a gyógyszerkészítmények csomagolástechnikai változásai és hulladékgazdálkodás témakörei mellett a titán-dioxid gyógyszer-technológiai kihívásaiba pillanthattak be a résztvevők.

Az utolsó blokkot a magisztrális gyógyszerkészítés újdonságait, és a FoNo VIII. teremtetette helyzet lehetőségeit és nehézségeit bemutató, színes és érdekfeszítő előadás nyitotta, melyet a növényi készítmények gyógyszerértári forgalmazásban betöltött helyét és veszélyeit tárgyaló előadás követett. A blokkot és a rendezvényt a bizonyítékokon alapuló orvoslás válsága és csodaszerek kapcsolatáról szóló előadás zárta, melyben a megfelelő gyógyszer és egyéb termék kiválasztásában és a betegek edukációjában rejlő lehetőségeinket mutatta be az előadó.

A baráti hangvételű és a PTE GYTK által rugalmasan szervezett, 260 fős továbbképzés a résztvevők véleménye szerint külön élményt jelentett azoknak, akik eljöttek a rendezvényre. Ehhez talán az is hozzájárult, hogy a szünetekben a résztvevőknek lehetőségük volt a PTE ÁOK/GYTK Alumni iroda munkatársaival is találkozni, a PTE ETK szakoktatója által tartott gyakorlati „Felnőtt alapszintű újraélesztés” tréningen részt venni, valamint a PTE Shop és a PTE Szőlészeti és Borászati Kutatóintézet is bemutatkozott a kollégáknak.

Télessy István



Duda Ernő

Áttörések a daganatos betegségek terápiájában: Immuncheckpoint-gátlók és élő gyógyszerek (genetikailag módosított sejtek)

A cikksorozat befejező része sorra veszi azokat a terápiás lehetőségeket, amelyekben az emberi szervezet saját immunrendszerét használhatjuk ki az onkológiai, hematológiai és szisztémás gyulladásos kórképek kezelésére. Ide tartoznak az antigénfelismerő B- és T-sejt-receptorok, a sejtpusztító immunsejteket kontrolláló fiziológiai folyamatok, a CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 és a PD-1 receptor is (programmed cell death protein 1) és a tumor mikrokozonyt befolyásoló fehérjék. Az immunrendszer sejtjeit kimerá antigénreceptorral felszerelve új távlatok nyílnak az onkológiai és generalizált gyulladásos betegségek kezelésére, amelyek hosszan tartó remissziót, de akár a potenciális gyógyulás lehetőségét is magukban hordozzák.

Kulcsszavak: CTLA-4, ICI, PD-1, PD1L, CAR-T immunonkológia, sejtherápia, génterápia

ANTIGÉN FELISMERŐ RECEPTOROK: B-SEJT-RECEPTOR (B CELL RECEPTOR, BCR), T-SEJT-RECEPTOR (T CELL RECEPTOR, TCR)

Minden egyes ellenanyag-termelő B-sejt antigénfelismerő receptora egy véletlen, egyedi genetikai átrendeződés eredménye. A keletkező B-sejtnek pár nap áll rendelkezésére, hogy bizonyítsa, szükség van rá. Találnia kell a szervezetben egy oldott molekulát, vagy egy sejtfelszíni szerkezetet, valamilyen *ligandot*, amelyet receptora erősen kötni képes. A receptor-ligand komplexet a B-sejt felveszi, és a ligandot lebontja. Ha a ligand egy kórokozó felszínén található, akkor a B-sejt a kórokozót megemészti és annak peptidjeit MHC II (major histocompatibility complex II., MHC II.) fehérjékhez kötve „bemutatja” a sejt felszínén. Oldott molekula (például egy toxinfehérje) esetében csak a ligand darabjait mutatja be.

A „bemutatás” már egy nyirokmirigyben történik (ez az immunsejtek találkahelye), ahol a B-sejt próbál találni magának egy partnert: egy segítő T-sejtet (T helper, Th). Egy olyan Th-sejtet, amelyiknek receptora szorosan tud kapcsolódni a B-sejt által bemutatott

Breakthroughs in cancer therapy: Immuncheckpoint inhibitors and live drugs (genetically modified cells)

The final part of this series of articles reviews the therapeutic possibilities of using the human body's own immune system to treat oncological, haemato-oncological and systemic inflammatory diseases. These include antigen-recognizing B and T cell receptors, physiological processes controlling cell-destroying immune cells, CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 and PD-1 receptor (programmed cell death protein 1) and proteins that influence the tumour microenvironment. Equipping immune cells with chimeric antigen receptors opens up new perspectives for the treatment of oncological and generalised inflammatory diseases, which carry the potential for prolonged remission and even potential cure.

Keywords: CTLA-4, ICI, PD-1, PD1L, CAR-T immunoncology, cell therapy, gentherapy

MHC-peptid komplexek *egyikéhez, bármelyikéhez*. Lényeges, hogy nem kell, hogy a T-sejt a B-sejt által felismert antigénmolekula darabját mutassa be, a kórokozó bármely peptidjének MHC komplexe is megfelel. A boldog egymásra találás mindkét sejt túlélését, aktiválódását, tovább differenciálódását indítja be. Azok a B-sejtek, amelyek nem találnak antigént, vagy Th-sejt partnert, néhány nap alatt éppúgy elpusztulnak, mint azok a T-sejtek, amelyek egyetlen B-sejten sem találnak felismerhető MHC-peptid komplexet.

A humorális immunválasz kialakulásához még egy partnerre van szükség. A kórokozót (ha az vírus, baktérium, vagy egysejtű gomba) egy falósejt fagocitálja, az oldott antigénmolekulát pinocitózissal kebelezi be. A megfelelő, „veszélyt jelző” citokinek jelenlétében a falósejt dendritikus sejté (dendritic cell, DC) tud differenciálódni. Ezek egyik fajtája, a follicularis DC képes arra, hogy a nyirokcsomóban csíráközpontot (*germinális centrumot*) szervezzen. A follicularis DC sajátosága, hogy az antigént eredeti formájában (emésztetlenül) is fogva tartja. A T-sejttel történt találkozás osztódásra bírja a B-sejteket, amelyeket a csíráközpontba vonzza a follicularis DC.



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.

Az utóbbi felszínén az immobilizált patogén megfelelő antigénjéhez kapcsolódni tud a B-sejt receptora, cserébe egy túlélési, osztódási *engedélyt* kap a DC-től.

A csíráközpontban osztódó B-sejtekben egy különleges genetikai jelenség indul be: ez a *somatikus hipermutáció*. A sejtekben felszaporodik a mutációk száma – de különleges módon, ezek a mutációk csak a B-sejt-receptor génjét érintik! Ennek következtében a leánysejtek receptorai nem azonos erősséggel tudnak kapcsolódni az antigénhez. Az utódsejtek közül a follicularis DC azok szaporodását segíti elő, amelyek erősebben kötődnek az antigénhez. 10-12 osztódási (és szelekciós) ciklus során a receptor és az antigén közötti kölcsönhatás sok nagyságrenddel erősödik, ezt *affinitásérésnek* is nevezzük. Az affinitásérés eredményeképpen a szerves molekulák között ritkán megfigyelhető erősségű, és kivételes specificitású kapcsolat alakul ki az érett B-sejt receptora és az antigén (pontosabban annak egyik epitópja) között. A nagy antigénmolekuláknak ugyanis több olyan része is lehet, amelyet egy receptor fel tud ismerni, ezeket a molekuláris mintázatokat nevezzük az antigén epitópjainak.

A T-sejtek nem mennek át affinitásérésen. A T-sejt-receptor és az MHC-peptid komplex kötési erőssége ezért nagyon változó lehet. Azoknak a T-sejteknek (CD8⁺ T-sejtek), amelyek képesek lesznek elpusztítani saját sejtjeinket – ha azokban vírus, baktérium él, vagy szaporodik, vagy amelyek mutáns- vagy tumorsejtként veszélyeztetik a szervezet egységét – túlélési és aktiválási jelekre van szükségük. Ezeket a dendritikus sejtek egy másik formájától, az „érlett DC”-től kell megkapniuk. Az érett DC-k is falósejtekből differenciálódnak a veszélyt jelző citokinek hatására. A fagocitált ellenség peptidjeit ezek a sejtek mind MHC I, mind MHC II komplexek formájában bemutatják, így a helper (CD4⁺) és a citotoxikus

(CD8⁺) T-sejteket is aktiválni tudják. A DC és a T-sejt közötti specifikus (de nem extrémül erős) kapcsolatot a T-sejt-receptor (TCR) és az MHC-peptid komplex kölcsönhatása teremti meg. De ezt követően a két sejt között roppant szoros kapcsolat alakul ki, amit immunszinapszisként is nevezünk. A két sejtet hatalmas TCR-MHC-peptid mellett különféle ligand-receptor kapcsolatok százai tartják össze. A TCR-MHC kölcsönhatás keltette jel (*szignál*) nem elegendő a T sejt aktiválásához (hiszen a sajátsejt-ölő T-sejt roppant veszedelmes!), a más receptor-ligand párok által keltett *koszignálok* mennyisége és erőssége is befolyásolja az aktiválás intenzitását és tartósságát.

A SEJTPUSZTÍTÓ IMMUNSEJTEK KONTROLLJA ÉS A TUMOR-MIKROKÖRNYEZET, TUMOR ESCAPE MECHANIZMUSOK

Egy vírusfertőzés során a citotoxikus T-sejtek (cytotoxic T lymphocyte cells, CTL) valahányszor elpusztítanak egy saját sejtet, amelyben szaporodásnak indult a vírus, pusztítást fokozó citokint termelnek – és osztódnak. Így a fertőzés végére már nem marad vírussal fertőzött sejt, felhalmozódott viszont rengeteg CTL, amelyekre már nincs szükség (persze, egy részük „memóriasejtként” megmarad, hogy ha kell, újra harcolni indulhasson).

A felesleges T-sejtek aktivitásának fékezésére, számának csökkenésére többféle mechanizmus is kialakult (ezek elnevezése az *immune checkpoint*). Azok a T-sejtek, amelyek már jó ideje aktívak, egy idő után egy CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) molekula termelésébe fognak. A T-sejt aktiválása során a B7-CD28 kölcsönhatás szolgáltatott egy *erős pozitív koszignált*. De, ha a CTLA-4 jelen van, akkor nagyobb affinitással kötődik a B7-hez, mint a CD28, és a keletkező jelfolyamat erős *negatív koszignált* gerjeszt, a CTL leteszi a fegyvert és visszavonul az öldöklésből.

Az aktivált T-sejtek felszínén kifejeződik egy PD-1 receptor is (programmed cell death protein 1, PD-1) (a PD a programozott halál rövidítése). Ennek aktiválása beindítja a sejt apoptózisát. Érdekes módon, az aktivált T-sejt képes termelni ennek a ligandját, a PD-1L-t is. Amikor már elfogyott az ellenség, aki ellen harcoltak, a T-sejtek képesek kölcsönösen beindítani egymásban a programozott sejthalál folyamatát, drasztikusan csökkentve a feleslegessé vált T-sejtek számát, megakadályozva egy T-sejtes leukaemia kialakulását.



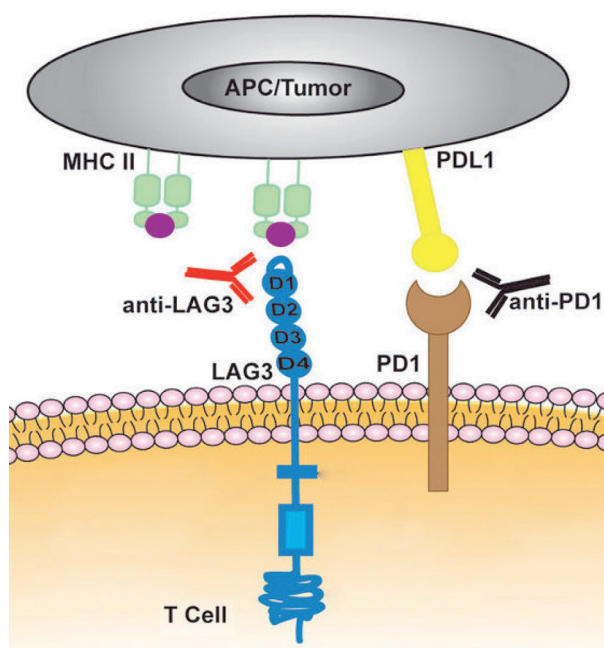
Az érett DC és az általa aktivált CD8⁺ T-sejt (a *citotoxikus T-lymphocyta*, CTL) a tumor elleni védekezés leghatásosabb fegyvere. A rapid szaporodásban levő tumorsejtek egy része, amely távol kerül a tápláló kapillárisoktól, oxigén és táplálék híján elpusztul. Ezek sejtörmelékét takarítják el a falósejtek, amelyek dendritikus sejtje (DC) differenciálódhatnak. Az általuk aktivált T-sejtek aztán el tudják takarítani a többi (hasonló tumorantigéneket bemutató) tumorsejtet.

Valószínűleg ez a jelenet szinte naponta lejátszódik szervezetünkben. Esetenként azonban a tumorsejtek olyan véletlen mutációkra tesznek szert (hiszen nagyon magas bennük a mutációs ráta), amely megváltoztatja az események lefolyását. A CTL csak azt a sejtet tudja elpusztítani, amely MHC I-en bemutatja peptidjeit, köztük a tumorantigéneket is. De az antigénprezentálás bonyolult folyamat, sok szereplőnek, pontosan kell együttműködni azért, hogy a peptid bemutatásra kerüljön. E szereplők bármelyikének a mutációja megakadályozhatja a tumorantigén megjelenését a sejt felszínén – ettől a pillanattól a CTL tehetetlenné válik. Más esetekben a mutáns fehérje mennyisége nagyon csekély, kevés a bemutatott peptid, a T-sejt-receptorról pedig tudjuk, hogy nem feltétlenül köti nagy erősséggel az MHC-peptid komplexet: nem alakul ki elég erős jelölly a T-sejtben ahhoz, hogy ölni tudjon, a tumorsejt tovább szaporodhat. Ráadásul, a T-sejt-receptor és az MHC-peptid komplex közötti kölcsönhatás lehet gyenge is, ami megint a sejtpusztítás hatásfokának csökkenéséhez, a tumorsejtek egy részének túléléséhez vezet.

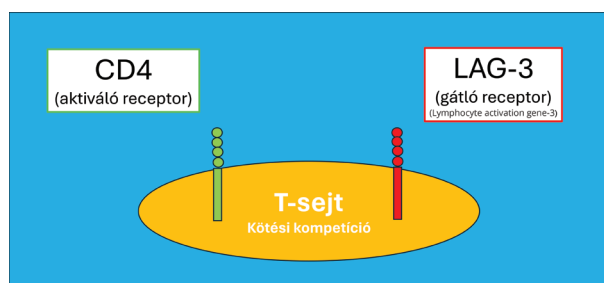
Szinte valamennyi klinikailag érdekes tumor további trükkök sokaságát fejleszti ki véletlen mutációk és roppant erős szelekció közepette. Gyakran megfigyelhető, hogy a tumorsejtek jelenlétében (ez a tumor mikroökönyezete, tumor microenvironment, TME) az immunsejtek működése megváltozik. Emlőtumorok néha olyan citokint termelnek (M-CSF), amely az infiltráló monocytákat úgynevezett M2 makrofággá differenciáltatja, amelyek nem gátolják a daganat sejtjeit, hanem (afféle sebgyógyulási makrofágként) növekedési faktorokat és érújdonképződést segítő faktorokat (VEGF, FGF) termelnek, elősegítik az áttétek képződését. Leírták, hogy a tüdőben a neutrofilek a tumorsejtek hatására immunsuppresszív hatásúvá válnak. „Veszélyt jelző” citokinek hiányában a falósejtek nem *érett* DC-vé alakulnak, hanem *éretlen* dendritikus sejttekként a

szabályozó, úgynevezett Treg-sejtek aktiválását váltják ki, amelyek *megvédik* a tumorsejteket a gyilkos CTL-ekkel szemben. Egyre több és több ilyen *tumor escape* mechanizmusról szerzünk tudomást.

A legnagyobb jelentőségű felfedezések ezen a téren azok voltak, amelyek kiderítették, hogy a tumor mikroökönyezetében gyakran valamelyik sejtípus (vagy maguk a tumorsejtek, vagy infiltráló fehérvérsejtek, vagy stromasejtek) termelni kezdi a B7 fehérjét, ami a CTL-ek CTLA-4 receptorával kölcsönhatva képes inaktíválni a tumort pusztító T-sejteket. Hasonlóan meglepő felfedezés volt az is, hogy a tumor-mikroökönyezet egyes sejtjei képesek a PD-1L szintézisére, ami az aktivált T-sejtek felszínén jelen levő PD-1



1. ábra a) Gátló monoklonális ellenanyagok jelenlétében a PD-1-en nem indul apoptotikus jelölly, mert a ligand nem fér a receptorhoz. Hasonló a helyzet a LAG-3 és az MHC-peptid komplex esetében is, a kölcsönhatást meggátolja az ellenanyag-molekula



1. ábra. b.) A pozitív ko-szignált szolgáltató CD4 és a negatív jelet generáló LAG-3 szerkezete nagyon hasonló, csak a citoplazmás domének más jel-képző doménekkel rendelkeznek

receptorhoz kötődve beindítja a sejtek önpusztító mechanizmusát. A tumorpusztító CTL-ek áldozatul esnek a tumor mikrokörnyezetében uralkodó viszonyoknak.

Egy harmadik fehérjét (*lymphocyte activation gene-3*, LAG-3) is felfedeztek, amely a CTLA-4-hez hasonlóan a veterán CTL-sejtek felszínén jelenik meg és képes a sejtek inaktiválását kiváltani. A LAG-3 szerkezete – különösen az extracelluláris domének – nagyon hasonló a CD-4-hez, az egyik pozitív kosznignál szolgáltató fehérjéhez, és a CD4-gyel megegyező módon az MHC II-höz kötődik (1. ábra). Ám a LAG-3 citoplazmás doménje negatív jelfolyamatot kelt, leállítva a T-sejt élő képességét. A LAG-3 kifejeződése T-sejtek felszínén még egy lehetőséget ad a tumor mikrokörnyezetében a T-sejtek inaktiválására (Robert, 2021).

További potenciális negatív kosznignál elindítására képes *immune checkpoint* fehérjéket is felfedeztek (például *T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3*, TIM-3, (Mohsenzadegan, et al. 2021), a *T cell immunoglobulin and ITIM domain*, TIGIT, (Rousseau, et al. 2023), vagy a *V-domain Ig suppressor of T cell activation*, VISTA (Yum, et al. 2021). Ezek viszonylag új felfedezések, ezért e fehérjék terápiás jelentőségéről még keveset tudunk, de ezek is elősegíthetik egyes tumortípusok megmenekülését, tehát vizsgálatuk elengedhetetlen.

ICI: IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS, ELLENANYAGOKKAL A TUMOR-MIKROKÖRNYEZET TRÜKKJEIVEL SZEMBEN

Ismerve az ellenanyagok kivételes specificitását és affinitását, felvetődött, hogy immunglobulinokkal képesek lehetünk meggátolni a tumor-mikrokörnyezetben a CTLA-4 és B7, vagy a PD-1 és ligandja összekapcsolódását. Természetesen a kulcs az, hogy megtaláljuk azt az epitópot a cél molekulán, amelyiket felismerve az ellenanyag molekula képes lesz antagonistaként gátolni a receptornak és ligandjának a kölcsönhatását, hiszen a receptorhoz kapcsolódó immunglobulin akár agonistaként a ligand szerepét is betöltheti és aktiválhatja a jelutat. Ismerve a szóban forgó molekulák pontos domén szerkezetét, megkezdődött a monoklonális ellenanyagok fejlesztése.

Rövid időn belül a gátló monoklonális ellenanyagok háromféle változata is kifejlesztésre (és jóváhagyásra) került:

1. CTLA-4 gátló (ipilimumab 2010-ben),

2. PD-1-gátlók (2015: nivolumab, 2016: pembrolizumab, 2018: cemiplimab, végül 2023-ban a retifanlimab, dostarlimab és toripalimab),

3. PD-1L-inhibitorok (2016: atezolimumab és durvalumab és az avelumab 2017-ben).

A később felfedezett kontroll fehérjék közül egyedül a LAG-3-at hatástalanító relatlimab használatát hagyták jóvá (2022), az áttétes melanóma kezelésére, nivolumabbal kombinálva [ez az Opdualag, klinikai kipróbálás során a kombináció közel háromszorosára növelte a progresszió mentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) idejét, a monoterápiához képest!].

Az immunterápia ezekkel a monoklonális ellenanyagokkal mérőföldkőnek számít a malignus betegségek kezelésében. Reménytelen betegek tömegeinek jelentősen meghosszabbította az életét, de ami talán még fontosabb, a kezelt betegek egy számottevő részében a teljes gyógyulás is bekövetkezett! Utolsó stádiumú áttétes melanómás betegben képessé vált az immunrendszer az áttétek felszámolására, az utolsó tumorsejt elpusztítására is. A törzskönyvezett immunonkológia gyógyszereket lásd az I. táblázatban.

Minden kezelés, aminek hatása van, természetesen mellékhatásokkal is rendelkezik. Leggyakrabban a kimerültség érzése, kiütések, ízületi fájdalmak, esetleg hasmenés figyelhetők meg. A sejtpusztulás, a sejttörmelékek fagocitózisa citokinek felszabadulásával jár, ennek tudható be az előbbi tünetek némelyike is. A tumorsejtek tömeges pusztulása viszont könnyen vezethet gyulladásos citokinek abnormális mértékű termelődéséhez, túlélést fenyegető *citokin viharhoz* (angol szakirodalomban cytokin release syndrome, CRS). A citokinfelszabadulási szindróma (CRS) egy akut szisztémás gyulladásos tünetcsoport, amelyet láz és sok szervi diszfunkció jellemez. A citokinfelszabadulási szindrómát a citokinek nagymértékű, gyors felszabadulása okozza a vérbe az immunterápia által érintett immunsejtekből. Potenciálisan életveszélyes állapot. Szerencsére a (korábban tárgyalt) a krónikus gyulladásos betegségek ellen hatásos monoklonális ellenanyagok (köztük elsősorban a tocilizumab) képesek ezt a fenyegetést megfékezni.

Az immunterápia egyik különleges vonatkozása a mikrobiom-függőség. Steril (*germ-free*) egerekben az inhibitorok hatástalanok! Székletanalízissel bizonyítani lehetett, hogy a betegek immunterápiára adott válaszát jelentős mértékben befolyásolja az illető bélbaktérium közösségének összetétele! Annyira, hogy egyes klinikákon előzetes mikrobiom-vizsgálat



I. táblázat Törzskönyvezett immunonkológiai gyógyszerek és indikációjuk					
Védjegyzett név	Hatóanyag	Antitest jellemzői	Gyártó	Törzskönyvező hatóság	Indikáció
Bavencio	avelumab	humán monoklonális IgG1 antitest, amely a PD-L1 immunmoduláns sejtfelszíni ligandfehérje ellen irányul, CHO sejtekben, rekombináns DNS-technológiával állítják elő	Merck KGaA	EMA, 2017	Merkel-sejtes carcinoma, UC, RCC
Imfinzi	durvalumab	programozott sejthalál ligand-1 (PD-L1)inhibitor, humán, immunoglobulin G1 kappa (IgG1k) monoklonális antitest, ami szelektíven blokkolja a PD-L1-gyel, PD-1-gyel és CD80-nal való kölcsönhatást.	AstraZeneca	EMA, 2018	NSCLC, SCLC, BTC, HCC
Jemperli	dostarlimab	programozott sejthalál receptorfehérje-1 (PD-1, programmed cell death protein-1) gátló, immunoglobulin G4 (IgG4), humanizált monoklonális antitest (mAb), CHOsejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő	GlaxoSmith-Kline	EMA, 2024	primer előrehaladott vagy kiújuló endometriumrák
Keytruda	pembrolizumab	programozott sejthalál receptor-1- (PD-1) gátló humanizált monoklonális antitest (IgG4 kapp), amit CHO sejtekből rekombináns DNS-technológiával állítanak elő	Merck Sharp & Dohme	EMA, 2015	NSCLC, cHL, HNSCC, MIUC, TNBC, EC, BTC, cervixcarcinoma, nyelőcső-carcinoma
Libtayo	cemiplimab	humán immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonális antitest, ami a programozott sejthalál receptor-1-hez (programmed cell death-1, PD-1) kötődik, és gátolja a PD-L1, PD-L2 kölcsönhatását	Regeneron	EMA, 2019	CSCC, BCC, NSCLC
Loqtorzi	toripalimab	programozott sejthalál receptorfehérje-1 (PD-1, programmed cell death protein-1) gátló, immunoglobulin G4 (IgG4), humanizált monoklonális antitest (mAb)	Shanghai Junshi Bioscience	FDA, 2024	nasopharyngealis carcinoma
Opdivo	nivolumab	PD-L gátló humán monoklonális immunoglobulin G4 (IgG4) antitest, kötődik a programozott sejthalál-1- (programmed death-1, PD-1) receptorhoz	Bristol-Myers Squibb	EMA, 2015	melanoma, RCC, NSCLC, CRC, SCCHN, cHD, MIUC
Tecentriq	atezolizumab	programozott-sejthalál-ligand-1 (PD-L1) elleni humanizált IgG1 monoklonális antitest, amelyet CHO sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítottak elő	Roche	EMA, 2017	UC, NSCLC, SCLC, TNBC, HCC
Yervoy	ipilimumab	humán anti-CTLA-4 monoklonális antitest (IgG1k), amit CHO-sejtekben állítanak elő, rekombináns DNS-technológiával	Bristol-Myers Squibb	EMA, 2011	melanoma, RCC, NSCLC, CRC, OSCC
Zynyz	retifanlimab	programozott sejthalál receptor-1- (PD-1) gátló humanizált monoklonális antitest	Incyte Biosciences	EMA, 2024	Merkel-sejtes carcinoma

RCC: vesesejtes carcinoma, NSCLC: nem kisesejtes tüdő carcinoma, CRC: colorectalis carcinoma, OSCC: nyelőcső laphámsejtes carcinómája, MPM: malignus pleuralis mesothelioma, cHD: klasszikus Hodgkin-lymphoma, MIUC: izomra terjedő hólyag carcinoma, HNSCC: fej-nyaki laphámsejtes carcinoma, TNBC: tripla negatív emlőrák, EC: endometrium carcinoma, BTC: epeúti carcinoma, CSCC: cutan laphámsejtes carcinoma, BCC: basalsejtes carcinoma, UC: urothelialis carcinoma, SCLC: kisesejtes tüdőrák

alapján válogatják ki azokat a betegeket, akiknél a pozitív eredmény valószínűsíthető. (Izraelben a hírek szerint még tovább mentek: a legeredményesebben gyógyuló betegektől vett székletmintával mikrobiom-transzplantációban részesítik a kezelés előtt álló betegeket!)

KIMÉRA RECEPTORT HORDOZÓ SEJTEK

Korábban már szó volt arról, hogy a citotoxikus T-sejtek és az azokat aktiváló dendritikus sejtek milyen fontos szerepet játszanak a daganatos betegségek legyőzésében, de arról is, hogy a tumor mikrokönyezete gyakran működésképtelenné teszi őket. Ha az antigének bemutatása korlátozott, vagy a bemutatott antigén mennyisége csekély, esetleg a felismerő T-sejt-receptor nem elég nagy affinitással kötődik az MHC-peptid komplexhez, a T-sejtek képtelenek kontrollálni a tumorsejtek szaporodását.

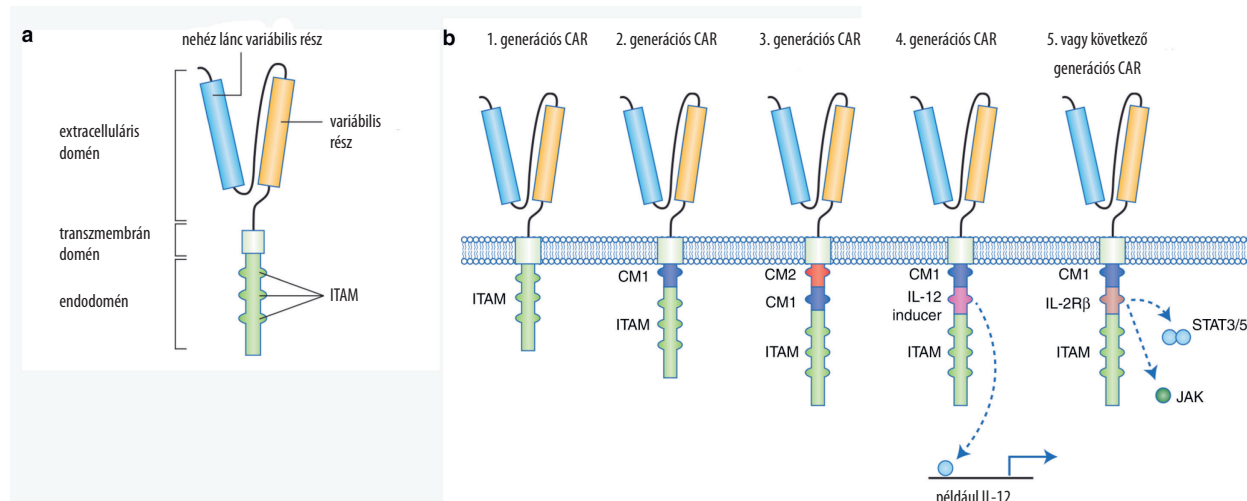
Míg a T-sejtek receptorának affinitását csak a gén kialakulásához vezető véletlenszerű rekombináció határozza meg, az érett B-sejtek (plazmasejtek) receptora affinitás érése is átmegy, roppantul növelve a receptor affinitását és specificitását. Már évtizedekkel ezelőtt felmerült az ötlet (Kuwana et al, 1987), hogy a T-sejt-receptor (TCR) felismerő doménjét ki lehetne cserélni az immunglobulinok antigénkötő (Fab) fragmentjére. Így olyan sejteket lehetne előállítani, amelyek T-sejtként működnek, de nagyságrendekkel érzékenyebben ismernék fel az áldozataikat.

A DNS technológiák fejlődése aztán lehetőséget is adott arra, hogy ilyen *kiméra antigénreceptor* (CAR)

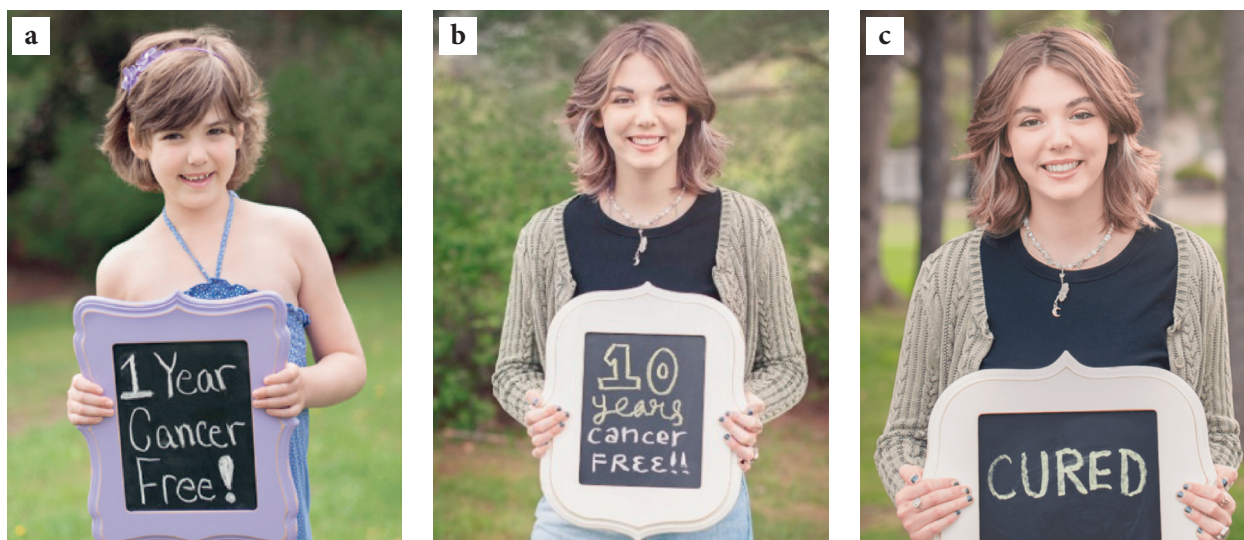
fehérjéket kódoló géneket összerakjunk. Az ötlet sokak fantáziáját megtermékenyítette, egyre újabb, egyre jobb konstrukciók megjelenéséről lehetett olvasni. Mivel a T-sejt aktiválásához nem elegendő a receptoron keltett jel, hanem kosznáigra is szükség van, a második generációs CAR fehérjék citoplazmás doménjébe már beépítették a kosznáiglt adó fehérjék jel-indító doménjét is. Így a CAR-antigén kölcsönhatás képes volt mind a szignált, mind a kosznáiglt elindítani, hatásosan aktiválva a CAR-T-sejtet.

Fokozni lehet az aktiválás erejét és időtartamát, ha nem egy, hanem két kosznáiglt adó fehérjéből kölcsönzünk jeladó doméneket, ilyenek voltak a harmadik generációs CAR konstrukciók. Mára a változatok számát nehéz követni: szabályozható aktivitású, citokintermelést beindító, sejtosztódást aktiváló, stb. kimérákat is ismer a szakirodalom (2. ábra).

A CAR-T-sejt-terápia lényegében egy *in vitro* génterápia, a beteg T-sejtjeit laboratóriumban alakítják át [GMO (genetikailag módosított szervezet) T-sejtekké], majd azokat felszaporítva visszajuttatják a paciensbe. A CAR-T-sejtek előállítása nem korlátozódik arra, hogy a keringésből izolált T-sejtekbe bejuttatják a kiméra antigénreceptor fehérjét. Rendszerint egy „öngyilkos” fehérje génjét is beültetik, amely indukálható sejtpusztulást tud okozni – ha valamilyen okból meg akarunk szabadulni a módosított sejtektől. Gyakran egy CD52 nevű gént is „kütnék”, mert ezzel a T-sejteket rezisztenssé teszik egy kemoterápiás hatóanyaggal (Mab-Campath) szemben, így a CAR-T-sejt-kezelést kombinálni lehet a hagyományos kemoterápiákkal. Mivel a T-sejtek eredeti recep-



2. ábra a) A CAR-receptorok extracelluláris doménje immunglobulinokból származik, ami nagy erősségű, nagy specificitású kölcsönhatást tesz lehetővé. **b)** A receptor citoplazmás része egyre bonyolultabb, egyre többféle funkció ellátását teszi lehetővé



3. ábra a) Emily Whitehead 1 évvel a CAR-T-kezelése után. **b)** Emily Whitehead 10 évvel a CAR-T-kezelése után **c)** A CAR-T-sejt technológia első betege, Emily Whitehead, a sikeres kezelést követően gyógyultnak nyilvánították.

torára sincs szükség (nem tudhatjuk, mit ismerne fel), annak a deléciójára is sor kerül.

A legkorábbi CAR gén konstrukciókat még a nagyon munkaigényes TALEN (*transcription activator-like effector nuclease*) módszerrel állították elő és retrovirális géntranszferrel juttatták be a sejtekbe. A TALEN egy mesterségesen előállított, szekvensspecifikus endonukleáz, amelyet vagy két tucat *Xanthomonas* baktériumból származó TAL-effektor peptidből és egy FokI endonukleázból varázsoltak egybe. A szekvens specifitást az egyes TAL peptidok sorrendje határozza meg. Egy-egy TALEN olyan precíz, hogy az emberi genom DNS-ét csak egyetlen helyen vágja el! A CRISPR-Cas9 alkalmazásával a munka jelentősen felgyorsult és egyre többször alkalmaznak mobil genetikai elemeket a gének bejuttatására és elnémítására, ugyanis egy ilyen elem akár tucatnyi gén bevitelére és hatásos integrációjára is alkalmas. Ilyen például az Izsvák Zsuzsa és Ivics Zoltán által felfedezett *Sleeping beauty* retrotranszpozon (Magnani, et al. 2020).

A negyedik generációs CAR-T-sejtek közül különösen ígéretesnek tűnik az, amelyik TGF-bétával aktiválható. A TGF-béta egy citokin, amely a tumor mikro környezetében (is) termelődik, és az ottani immunszuppresszív miliő kialakításában játszik döntő szerepet. Ha egy CAR-T-sejtben a genetikai módosítás következtében a TGF-béta nem gátló, hanem aktiváló jelfolyamatokat indít be, akkor egy különösen hatásos tumorsejt-pusztító folyamat indulhat be (fejlesztés alatt).

A CAR-T-sejteket elsősorban leukaemiák és

lymphomák gyógyítására használják, amelyek a B-sejtekre jellemző CD19, vagy CD20 antigént hordozzák. Az első beteg egy – többszörösen előkezelt, mindenféle terápiára rezisztens – leukaemiában szenvedő kislány volt, aki a CAR-T kezelést követően meseszerű gyógyuláson esett át (**3. ábra**). A CAR-T technológia gyors fejlődésben van, mind a genetikai módszerek, mind a célsejtek kiválasztása terén. Ugyanis kiderült, minél fiatalabb, minél kevésbé differenciált a sejt, amit átalakítanak, annál hatásosabb, tovább működő CAR-T-sejteket lehet előállítani. Az is elképzelhető, hogy a jövőben haemopoietikus prekursor sejtekből a laborban differenciáltatják és alakítják ki a CAR-T-sejteket. (A CAR-T-sejt-terápia hazánkban is rövidesen hozzáférhető lesz a Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet főigazgatója szerint.) A törzskönyvezett CAR-T gyógyszereket lásd a **II. táblázatban**.

Egyes autoimmun kórképekben egyértelmű az aktivált B-sejtek szerepe. Az ilyen autoreaktív B-sejtek is expresszálják a CD19/CD20 antigéneket, tehát azok a CAR-T-receptor-konstrukciók, amelyek a leukaemiás B-sejtekkel szemben hatásosak, felhasználhatók ezeknek az autoimmun betegségeknek a gyógyítására is. A napokban jelent meg egy közlemény, ez szklerózis multiplexben, lupusban, Sjögren-szindrómában, illetve sclerodermában szenvedő betegek kezelésében elért jó eredményekről számolt be. A Deutsches Zentrum Immuntherapie kutatócsoportja CAR-T-sejtek alkalmazásával tudta eliminálni a tünetek nagy részéért felelős B-sejteket, számottevő javulást elérve (Müller, et al. 2024).

II. táblázat Törzskönyvezett CAR-T gyógyszerek és indikációjuk

Védjegyzett név	Nemzetközi szabadnév	Immunsejtek	Gyártó	Törzskönyvező hatóság	Indikáció
Abecma	idecabtagene vicleucel	anti-BCMA kiméra antigénreceptort expresszáló autológ T-sejtek	Bristol-Myers Squibb	EMA, 2021	myeloma multiplex IMiD, proteaszómagátló és anti-CD38-antitest kezelés után
Breyanzi	lisocabtagene maraleucel	anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) expresszáló CD8+ és CD4+ T-sejtek	Bristol-Myers Squibb	EMA, 2022	diffúz, nagy B-sejtes lymphoma, magas malignitású B-sejtes lymphomában, primer mediastinalis, nagy B-sejtes lymphoma follicularis lymphoma 3.B
Cervyti	ciltacabtagene autoleucel	anti-BCMA kiméra antigénreceptort expresszáló autológ T-sejtek	Janssen-Cilag	EMA, 2022	myeloma multiplex IMiD, proteaszómagátló és anti-CD38-antitest kezelés után
Kymriah	tisagenlecleucel	CD19 elleni kiméra antigénreceptort expresszáló, ex vivo transzdukált autológ T-sejtek	Novartis	EMA, 2018	B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia, diffúz nagy B-sejtes lymphoma, relabált / refrakter follicularis lymphoma
Tecartus	brexucabtagene autoleucel	autológ anti-CD19 kiméra antigénreceptort expresszáló ex vivo transzdukált T-sejtek	Kite Pharma	EMA, 2020	relabáló / refrakter köpenysejtes lymphoma, relabáló / refrakter B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia
Yescarta	axicabtagene ciloleucel	autológ anti-CD19 kiméra antigénreceptort expresszáló ex vivo transzdukált T-sejtek	Kite Pharma	EMA, 2018	diffúz, nagy B-sejtes lymphoma, magas malignitású B-sejtes lymphomában, primer mediastinalis, nagy B-sejtes lymphoma relabáló / refrakter follicularis lymphoma
Ebvallo	tabelecleucel	allogén, az Epstein-Barr-vírusra (EBV) specifikus T-sejtes immunterápia	Pierre Fabre Medicament	EMA, 2022	relabáló / refrakter, Epstein-Barr-vírusra pozitív poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség
Carteyva	relmacabtagene autoleucel	autológ anti-CD19 kiméra antigénreceptort expresszáló ex vivo transzdukált T-sejtek	JW Therapeutics	China National Medical Products Administration, 2021	diffúz, nagy B-sejtes lymphoma, köpenysejtes lymphoma (törzskönyvezésre benyújtva)
NexCAR19	Actalycabtagene autoleucel	autológ, humanizált, anti-CD19 kiméra antigénreceptort expresszáló ex vivo transzdukált T-sejtek	Immunoadoptive Cell Therapy	Central Drugs Standard Control Organisation, India	relabáló / refrakter diffúz, nagy B-sejtes lymphoma
Fucaso	Equecabtagene autoleucel	autológ anti-BCMA kiméra antigénreceptort expresszáló autológ T-sejtek	IASO Biotechnology	China National Medical Products Administration, 2023	myeloma multiplex IMiD, proteaszóma-gátló és anti-CD38-antitest kezelés után

A kiméra antigénreceptort nem csak a daganatterápiában és autoimmun kórképekben lehet felhasználni: bármilyen sejtípust elpusztíthatunk vele, ha az egyedi, jellemző felszíni antigént termel (vagy ilyet prezentál: ugyanis az MHC-peptid komplex ellen is lehet nagy affinitású ellenanyagot termeltetni). A kor előrehaladtával egyre több „szeneszcens” sejt keletkezik a szervezetben. Ezek a sejtek normális funkciójukat elvesztették, nem működőképesek, de citokineket termelnek, amivel hozzájárulnak az idős szervezet krónikus gyulladásos fenotípusának kialakulásáért.

Mivel jellegzetes antigéneket termelnek, ezt kihasználva két munkacsoport is előállított olyan CAR-T-sejteket, amelyek képesek felszámolni a szeneszcens (előregedő) sejteket. Ahogy várható volt, az idős kísérleti állatok jelentős változáson mentek keresztül, mintegy visszafiatalodtak, amit a szövettani vizsgálatok is meg tudtak erősíteni. (Az örök élet megoldva, már csak az ingyen sört kell felfedezni.)

Ugyan a kiméra antigénreceptort a T-sejtek számára találták ki, de hamarosan rájöttek, hogy ezt a DNS-konstrukciót más sejtípusokba is be lehet



juttatni, ráadásul ezek kicsit másképp használják azt. Az első próbálkozások a természetes ölösejteket (NK-sejteket) célozták meg. Ez érthető, hiszen az NK-sejtek is T-sejtek, csak ezek receptora nem esett át genetikai átrendezésen, nincs antigénspecifitása. Nem is ennek alapján öl, hanem számos egyéb receptorát felhasználva. Az NK-sejteknek sok aktiváló és gátló receptora van, ha ezek egyensúlya erősen eltolódik az aktiválók irányába, a sejt akkor öl. Mivel sok kórokozó (például az összes herpeszvírus) úgy próbálja kijátszani a T-sejtek éberségét, hogy gátolja az antigénbemutatót – láttuk, ezt a tumorsejtek is használják – az NK-sejtek egyik elsődleges feladata az antigént be nem mutató sejtek elpusztítása. Az NK-sejteknek van spontán citotoxikus aktivitása is, ami antigénfüggetlen, ez kombinálódik az antigénfüggő aktivitással a CAR-NK-sejtek esetében. Előny, hogy az aktivált CAR-NK-sejtek gyulladáskeltő citokineket nem termelnek (mint a T sejtek), így citokinvihar nem válthat ki. Az ölések sorozatába kevésbé „fáradnak bele”, mint a (CAR-) T-sejtek, így kevesebb is elegendő belőlük, további előny, hogy rövid életűek, így késői, nem kívánatos mellékhatásoktól kevésbé kell tartani.

A CAR-receptor még makrofágok átalakítására is alkalmas, pedig eredetileg ezek a sejtek nem képezik részét az adaptív immunrendszernek. De a makrofág falósejt-, és a CAR-konstrukcióval módosítva képessé válik az antigénindukált fagocitózisra: felfalva elpusztítani a tumorsejteket. A tumor-mikrokörnyezet immunszuppresszív hatásának fenntartásában fontos szerep jut az M2-makrofágoknak, amelyek a tumorsejtek hatására differenciálódnak növekedési faktor- és érszaporodást kiváltó citokineket termelő sejtekké. A CAR-makrofág – ha beváltja a hozzá fűzött reményeket – nem csak a daganatsejtek pusztítására képes, de meg tudja változtatni a tumor mikrokörnyezetét is! Az M2-makrofágok ugyanis plaztikusak, és a CAR-makrofágok által termelt citokinek hatására átalakulhatnak tumortámogató M2-sejtekből tumorpusztító M1-sejtekké!

A genetikailag módosított, gyógyító sejtek legújabb

generációjának első képviselője, a Casgevy az elmúlt hetekben kapta meg az FDA engedélyét klinikai felhasználásra. A CRISPR-Cas9 enzim rendszer (Nobeldíj, 2020) a genom DNS-ének rendkívül precízen meghatározott helyén képes vágást ejteni, ahol aztán „genom szerkesztést” (kivágást, változtatást, betoldást) lehet végrehajtani. Ezzel a módszerrel tudták elérni, hogy a genetikailag átalakított haemopoeticus őssejtekből származó reticulocytaiban a hibás (felnőtt) globin gén helyett újra aktiválódjék a magzati globin gén. A sarlósejtes anaemiában (szó szerint) szenvedő betegek izolált őssejtjein a laboratóriumban hajtják végre az átalakítást, majd a sejteket visszajuttatják a pacienszekbe (*ex vivo* génterápia).

Ezzel a végére értünk a genetikai trükkökkel előállított gyógyszerek egyre bővülő seregének és eljutottunk a GMO-emberek (!) előállítására használt génterápiás eljárásoknak (amelyek tárgyalása nem témája ennek az írásnak). A CAR-sejteket kapó betegek csak időlegesen válnak genetikailag módosítottá, de a Casgevy már egy életre szólóan GMO-t, de egészséges embert csinál a betegekből.

Ajánlott irodalom

1. Robert C. LAG-3 and PD-1 blockade raises the bar for melanoma. *Nat Cancer* 2, 1251-1253 (2021). <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00276-8> – 2. Mohsenzadegan M, Bavandpour P, Nowroozi MR, et al.: The Potential of T Cell Immunoglobulin and Mucin-Domain Containing-3 (Tim-3) in Designing Novel Immunotherapy for Bladder Cancer *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021;21(12):2131-2146. <https://doi.org/10.2174/1871530321666210310142141> – 3. Rousseau A, Parisi C, Barlesi, F.: Anti-TIGIT therapies for solid tumors: a systematic review. *ESMO Open* 2023; 8(2):101184. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101184> – 4. Yum JE I, Hong Y-K.: Terminating Cancer by Blocking VISTA as a Novel Immunotherapy: Hasta la vista, baby. *Front Oncol.* 2021; 16:11:658488. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.658488> – 5. Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, et al.: Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1987. 149 (3): 960-968. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(87\)90502-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(87)90502-X) – 6. Magnani, CF, Tettamanti, S, Alberti, G, et al.: Transposon-Based CAR T Cells in Acute Leukemias: Where Are We Going? 2020. *Cells.* 9(6): 1337. – 7. Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al.: CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease – A Case Series with Follow-up. 2024. *N Engl J Med* 390(8):687-700. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308917>

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szeged
duda@brc.hu, www3.szote.u-szeged.hu/mdbio



Pintér Dávid^{1,2}, Balogh Andrea^{1,3}, Benkő Ria^{1,4}, Tóth Erika Hajnalka²

Magyar vonatkozások egy nemzetközi kórképben

A Journal of Sleep Research által 2023-ban kiadott, az insomnia kezelését célzó terápiás irányelv áttekintése

A magyar lakosság 30%-a szenved valamilyen alvászavarban, melynek 80%-át az insomnia teszi ki. Az insomnia – klinikailag diagnosztizálható, kóros álmatlanság – lehet akut, időszakos vagy krónikus. A kórkép gyakran társul egyéb alvászavarokkal, valamint egyéb mentális (például depresszió különböző fajtái, szorongás) és szomatikus (például neurológiai) kórképekkel is. Leginkább az idősebb korosztályokban észlelhető, és gyakran – tévesen – normális öregedési jelenségnek tekintik.

Az insomnia diagnosztizálása az alapos klinikai anamnézisére támaszkodik a kiváltó tényezőkre, valamint a rossz alvást eredményező maladaptív viselkedések feltérképezése miatt. A krónikus insomnia jól kezelhető a nem gyógyszeres stratégiákkal. Az intermittáló és akut insomniával küzdő betegek terápiájában helyet kap a célzott farmakoterápia, melyben megtaláljuk a különböző hatástartamú benzodiazepineket, első generációs antihisztaminokat, valamint bizonyos antidepresszánsokat.

Mivel klinikai gyakorlatban minden területen találkozhatunk a kórképpel, nekünk, gyógyszerészeknek is fontos ismernünk a rendelkezésünkre álló terápiás lehetőségeket. A nem megfelelő kezelés nem várt következmények kialakulásával járhat (maladaptáció), a nem jól megválasztott farmakológiai kezelés pedig akár dependenciához is vezethet.

Kulcsszavak: insomnia, nemzetközi ajánlás, altatószerek

Hungarian implications in an international pathology A review of the 2023 Journal of Sleep Research therapeutic guideline for the treatment of insomnia

30% of the Hungarian population suffers from some form of sleep disorder, of which insomnia accounts for 80%. Insomnia – clinically diagnosable, abnormal insomnia – can be acute, intermittent or chronic. It is often associated with other sleep disorders, as well as other mental (e.g. various forms of depression, anxiety) and somatic (e.g. neurological) conditions. It is most common in older age groups and is often mistakenly considered a normal ageing phenomenon.

The diagnosis of insomnia relies on a thorough clinical history to identify the triggers and maladaptive behaviours that lead to poor sleep. Chronic insomnia is well managed with non-pharmacological strategies. Therapy for patients with intermittent and acute insomnia includes targeted pharmacotherapy with benzodiazepines of different duration, first-generation antihistamines and certain antidepressants.

As we encounter this pathology in all areas of clinical practice, it is important for us as pharmacists to be aware of the therapeutic options available to us. Inappropriate treatment can lead to unintended consequences (maladaptation) and inappropriate pharmacological treatment can lead to dependence.

Keywords: insomnia, international guideline, hypnotics

BEVEZETÉS

Az insomnia (kóros álmatlanság) az alvászavarok olyan formája, amelyet elalvási és/vagy átalvási nehézségek jellemeznek. Egyesek mindkét problémával küzdenek, másoknál a tünetek csak az elalvási vagy az éjszakai/korai felébredésre korlátozódnak, a visszaalvás nehezítettségével. Fontos, hogy ezek az éjszakai alvási nehézségek jelentős nappali problémákkal párosulnak, amelyek befolyásolják a személyi nappali aktivitását: napközbeni fáradtság, rossz hangulat vagy ingerlékenység, valamint figyelem- vagy koncentrációs problémák egyaránt előfordulhatnak. A személyi érintettség mellett kihathat a társas kap-

csolatokra, valamint az egészségügyi szolgáltatások és a társadalom egészének költségnövekedését is eredményezheti, mint például a csökkent termelékenység és munka [1, 2].

Az insomnia előfordulását tekintve az alvászavarok közül a leggyakoribb kórforma (80%) és a felnőtt lakosság 10%-át érinti Európában. A nemi és koroszlás vizsgálata során megállapításra került, hogy a nőkben gyakoribb, valamint az idősebb populációban fokozódik az előfordulása, azonban tévesen tekintik gyakran a normális öregedés jelének [2, 3].

Lefolyása szerint megkülönböztetünk akut és krónikus insomniát. Az akut insomnia 3 hónapnál rövidebb ideig tart és általában valamilyen akut



Pintér Dávid Attila 2018-ban végzett a Szegedi Gyógyszerésztudományi Karon. A gyógyszerészdiploma megszerzése után tanulmányait az SZTE GTK Gyógyszerész-Közgazdász posztgraduális képzésén folytatta, ahol 2020-ban szerezte meg diplomáját. 2019-ben az SZTE ÁOK Kórélettani intézeténél kezdte meg

PhD-tanulmányait a Neuroendokrinológiai kutatócsoportban. Témája a CRF és az Urokortinok hypothalamus-hypophysismellékvese tengelyre gyakorolt hatásai volt. Képzését 2022 elején fejezte be és márciusban sikeresen védte meg PhD-értekezését. 2021-ben Minőségbiztosítás területen szakvizsgázott. 2021 júliusa óta dolgozik az SZTE SZAKK Központi Gyógyszertárban mint klinikai gyógyszerész. Még abban az évben klinikai szakképzését is megkezdte. 2022 februárja óta az SZTE SZAKK Pszichiátriai Klinikáján látja el a gyógyszerészeti feladatokat.

stresszhatás felelős a kialakulásáért. Ezzel szemben, a krónikus insomnia 3 hónapnál tovább tart. Krónikus insomniát okozhat valamilyen fennálló komorbiditás: szomatikus kórképek, pszichiátriai kórképek, valamint neurológiai kórképek egyaránt állhatnak a háttérben (**I. táblázat**). Ezeken felül a krónikus stresszhatás, káros nappali szokások (sok ágyban töltött idő) és a cirkadián ritmus tartós felborulása (három műszakos munkarend) is szerepet játszhatnak a kórkép kialakulásában. Gyógyszerészeti szempontból érdekes lehet azon farmakonok vizsgálata, melyek nem csak súlyosbíthatják az insomnia tüneteit, de szerepet játszhatnak a kialakulásában is (**II. táblázat**) [2, 4, 5].

DIAGNÓZIS

A diagnózis felállításában nagy előrelépést jelentett, hogy a Mentális zavarok Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) és az Alvászavarok Nemzetközi Osztályozásának Kézikönyve (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) már 2017-től önálló kórképként tartja számon az insomniát. Ezzel ellentétben problémát jelentett, hogy az európai országokban gyakorló klinikusoknak alkalmazniuk kell a napi gyakorlatban a BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása, International Classification of Diseases) osztályozását, mely ekkor még nem tartotta számon önálló betegségként a kórképet. Ezt a problémát az Egészségügyi világ-

Rövidítések jegyzéke

ACE-I	angiotenin-konvertáló enzim inhibitor
ACT	elfogadás és elköteleződés terápia
ADHD	Attention-deficit/hyperactivity disorder – figyelemzavaros hiperaktivitás
ARB	angiotenzin-receptor blokkoló
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
BZ	benzodiazepin
BZRA	benzodiazepin receptor agonista
CBT	Cognitive Behavioral Therapy – kognitív viselkedés terápia
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease – krónikus obstruktív tüdőbetegség
CRH	Corticotrop Releasing Hormon – kortikotrop felszabadító hormon
DM	diabetes mellitus
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Mentális zavarok Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve
EMA	European Medicines Agency – Európai Gyógyszerügynökség
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders – Alvászavarok Nemzetközi Osztályozásának Kézikönyve
NSAID	nem szteroid gyulladáscsökkentő
PR	Prolonged Release – nyújtott felszabadulású
PTSD	posttraumatic stress disorder – poszttraumás stressz szindróma
REM	Rapid Eye Movement – gyors szemmozgású alvás
rTMS	Repetative Transcranial Magnetic Stimulation – koponyán keresztüli mágneses stimuláció
SCT	Stimulus Control Therapy – ingerkontroll terápia
SM	sclerosis multiplex
SRT	Sleep Restriction Therapy – alvásmegvonás terápia
tES	Transcranial Electrical Stimulation – koponyán keresztüli elektromos stimuláció
THC	tetrahidrokannabinol
WHO	World Health Organization – Egészségügyi Világszervezet

szervezet (World Health Organization, WHO) 2019. évi ülésén jóváhagyott, majd 2022. január 1-jén életbe lépett BNO-11-es kódrendszere hidalta át. A korábbi BNO-10-es rendszer különbséget tett az „organikus” és „nem organikus” insomnia között, azonban a 11-esben már „krónikus insomnia” és „rövid távú insomnia” néven találhatunk utalást a betegségre. Most már az insomniára vonatkozó kritériumok a DSM-5, az ICSD-3 és a BNO-11 szerint egybe esnek, mely megkönnyíti a diagnózis felállítását [5–7].

Az insomnia diagnózisa a DSM 5, ICSD-3 és ICD-11 szerint továbbra is kizárólag a klinikai anamnézis felvételén és a beteg saját bevallásán alapul: az el- és/ vagy átalvás nehézségeiről, vagy a túl korai ébredésről számol be a beteg. Hasonlóképpen kötelező annak

I. táblázat Leggyakoribb komorbiditások, melyek szerepet játszhatnak krónikus insomnia kialakulásában

Mentális	Gyógyszeres	Neurológiai	Szerhasználat/dependencia
Depressziós kórképek	Cardiovasculáris kórképek (például magas vérnyomás betegség)	Neurodegeneratív betegségek (például sclerosis multiplex)	Alkohol
Bipoláris kórképek	Diabetes mellitus	Cerebrovasculáris megbetegedések	Nikotin
Szorongásos kórképek	Krónikus vesebetegség	Traumás agysérülés	Koffein
Borderline személyiségzavar	Krónikus obstruktív tüdőbetegség	Nyugtalan láb szindróma	THC/marihuána
Poszttraumás stressz szindróma	Reumás megbetegedések	Fatális familiáris insomnia	Opioidok
Szkizofrénia	Krónikus fájdalom		„Designer” drogok
Szerhasználathoz köthető kórképek	Bármilyen malignus megbetegedés		Kokain
	Obstruktív alvási apnoe/alváshoz köthető légzési nehezítettség		Amfetamin és származékai

II. táblázat Különböző gyógyszerek hatásai az alvásra

Hatástani csoport/gyógyszernév	Okozott alvás/ébredlét zavar	Lehetséges mechanizmus/tünet
ANTIPILEPTIKUMOK	Leginkább álomosság	Különböző mechanizmusokon keresztül csökkentik az agyi aktivitást
ANTIPARKINSON SZEREK	Alacsony dózisban álomosság, magas dózisban insomnia	Dopaminerg stimuláció serkenetheti az agyi aktivitást
ANALGETIKUMOK		
NSAID-ok	Eltérő tapasztalatok	A prosztaglandinszintézis gátlásával csökken a prosztaglandin D2 szintje, így csökken az ébredlét időtartama
Opioidok	Álmosság	Opioid receptorok stimulálásán keresztül csökkentik az agyi aktivitást
CARDIOVASCULARIS RENDSZERRE HATÓ SZEREK		
Béta-blokkolók	Insomnia	Béta- és szerotonerg receptor antagonizmus, melatonin szuppresszió
ACE-gátlók	Száraz köhögés okozhat álmatlanságot	Bradikininfelszabadulás
ARB-k	Insomnia	?
Kacsiuretikumok	Insomnia	Éjszakai vizeletürítés
KORTIKOSZTEROIDOK	Insomnia, de álomosságot is okozhatnak	Hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengelyre hatnak, citokinekre hatnak
TEOFILLIN	Insomnia?	Adenozinantagonista

klinikai mérlegelése, hogy ezek az alvástünetek párosulnak-e az alvással való elégedetlenséggel és az abból eredő nappali tünetekkel, valamint, hogy a tünetek az alvásra szánt megfelelő idő és a kényelmes környezetben történő alvás ellenére is jelentkeznek-e. Az elalvás látenciájára, az alvás időtartamára, vagy az éjszakai ébredések gyakoriságára vonatkozó kvantitatív kritériumoknak nem kell teljesülniük az insomnia diagnosztizálásához. A 3 hónapon keresztül hetente legalább három éjszakán át fellépő álmatlanság és a kapcsolódó nappali nehézségek minimális kritériumot jelentenek az insomnia klinikai értékeléséhez, melyek esetében a diagnózis is kimondható. Ezen kritériumok kiegészülhetnek különböző, az alvás mennyisé-

gét és minőségét célzó alvási kérdőívekkel, actigráfiás és poliszomnográfias vizsgálatokkal. A tüneteket minél részletesebben leíró klinikai kép és diagnózis nagy segítséget nyújthat az insomnia hátterében álló ok feltérképezésében, így a kórkép megfelelő kezelésének megválasztásában [2, 8].

KOMORBIDITÁSOK

Az alapos kivizsgálás elengedhetetlen a krónikus insomniában szenvedő betegeknek, annak érdekében, hogy ki lehessen zárni bizonyos alapbetegségeket és szükség esetén az insomniát társbetegségként lehet-e kezelni. Azt a történelmi és mára elavult perspek-



tívát, miszerint az insomniát elsősorban tünet, erősen megkérdőjelezték azok az eredmények, amelyek szerint a krónikus insomniát független kockázati tényező a mentális egészségi állapotokban, például a depresszióban vagy a szorongásos zavarokban. Valójában szinte bármilyen mentális rendellenesség gyakran társul insomniával, vagy hozzájárulhat az insomniátüneteinek súlyosbodásához. Ezért az insomniát klinikai értékelése keretében minden mentális és pszichiátriai zavart aktívan fel kell tárni [3, 8, 9].

Az insomniát nagyon gyakori neurológiai betegségekkel küzdő betegek esetében is, mint a például a stroke, a Parkinson-kór, az epilepszia, a fejfájás/migrén és a traumás agysérülés. A közelmúltban az álmatlanságról is bebizonyosodott, hogy egyes neurológiai rendellenességek, például a stroke utáni állapot és a demencia független kockázati tényezője [4, 10].

Az insomniát gyakori továbbá olyan betegségekben is, mint a cukorbetegség és a szív- és érrendszeri betegségek/hipertónia. Úgy tűnik, hogy valóban kétirányú kapcsolat van az alvászavarok és az egészségügyi állapotok között, így az insomniát figyelembevételével aktívan kezelni kell a társbetegségeket is. Ezt alátámasztja, hogy az orvosi és pszichológiai értékelések szerves részét képezik az insomniát alapos felméréseit célzó vizsgálatok (például alvási szokásokat és minőséget vizsgáló kérdőívek és célzott exploráció) [4, 10].

Összefoglalva, a krónikus insomniát diagnosztikai és differenciáldiagnosztikai folyamata összetett, és a különböző klinikai szakterületek interdiszciplináris együttműködését is igénybe veszi (például kardiológiai vagy neurológiai kivizsgálás, gyógyszerész által végzett anamnézis felvétel). A folyamatot nem könnyíti meg az álmatlanság és szinte bármilyen egészségügyi rendellenesség közötti bonyolult kétirányú kapcsolat.

SZEKUNDER INSOMNIÁK

Nagyon sok gyógyszer közvetve vagy közvetlenül is befolyással lehet az alvás-ébredés ritmusára. A továbbiakban a teljesség igénye nélkül néhány hatástani csoportba tartozó gyógyszert tekintünk át, melyek mellékhatásként okozhatnak insomniát, vagy éppen álmoságot [2, 11].

Epilepszia

Az alvás és az epilepszia kölcsönös hatással vannak egymásra, hiszen a nem megfelelő minőségű vagy mennyiségű alvás elősegítheti a rohamok kialakulását.

A legtöbb roham a non-REM alvás közben jelentkezik, ritka a REM alvásban. Továbbá az alvászavarok nagyon gyakoriak epilepsziás betegeknél: 40–55%-uk szenved insomniában, 28–48%-uk pedig nappali álmoságot panaszol [12, 13].

Az álmoság az antiepileptikumok leggyakoribb mellékhatása, főleg a GABAerg neurotranszmissziót befolyásoló hatóanyagoknak (benzodiazepinek, vigabatrin, barbiturátok). A nátriumcsatorna-blokkolók esetén (carbamazepin, fenitoin) 5–10%-ban jelentettek szedatív mellékhatásokat. A lamotrigin, pregabalin és zonisamid esetén 5–15%-ban, levetiracetam és topiramát esetén 15–27%-ban jelentettek a nappali álmosághoz kötődő mellékhatásokat [12, 13].

Parkinson-kór

Az alvászavarok a leggyakoribb nem motoros tünetei a Parkinson-kórnak, többféle módon alakulhatnak ki: a betegség következményeként felborulhat az alvás-ébredés ritmus; okozhatják motoros panaszok, mint például a rigiditás, tremor, dystonia; állhat a háttérben egyéb pszichiátriai betegség, vagy egyéb gyógyszeres kezelés; vagy okozhatják az alkalmazott gyógyszerek is [14, 15].

Ajánlások szerint az alacsony dózisban alkalmazott dopamin agonisták segítik az elalvást, míg magasabb dózisban zavarhatják az alvást. Parkinson-kóros betegek esetében tehát mérlegelni kell az alkalmazott dózisok nagyságát abból a szempontból is, hogy magasabb dózisok alkalmazása esetén a motoros tünetek javulnak, de a dopaminerg stimuláció miatt az alvászavar súlyosbodhat [14, 15].

Fájdalom

Krónikus fájdalommal élő betegeknél gyakran kialakul egy ördögi kör, ahol a fájdalom zavarja az alvást, és a rossz alvás tovább súlyosbítja a fájdalmat. Az alvás minőségének és mennyiségének javítása megtörheti ezt a kört, melynek következtében javulhat a betegek általános egészsége és életminősége. Így tehát fontos tudnunk, hogy bizonyos fájdalomcsillapítók milyen hatásai vannak az alvási [16].

Nemszteroid gyulladáscsökkentők

A nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) a leggyakrabban alkalmazott fájdalomcsillapítók. A prostaglandin D2 szintje arányosan nő az ébredés idő-

tartamának növekedésével és részt vehet az elalvás kezdetében. Tehát, ha NSAID-okkal gátoljuk a prosztaglandinszintézist, nehezített lehet az elalvás, valamint a melatonin szint is csökkenhet. Azonban az irodalomban eltérő adatokat találhatunk: ibuprofen és acetilszalicilsav késleltetheti az elalvást, tenoxicamnak nem találtak alvást befolyásoló hatását, a diclofenac pedig javította az alvás minőségét [17, 18].

Opioidok

Az alvás-ébrenlét ciklust az opioid receptorok stimulálásán túl a GABAerg jelátvitel, valamint egyéb neurotranszmitterek és neuromodulátorok befolyásolásán keresztül is szabályozhatják [16, 18].

Opioidok leggyakoribb mellékhatása az álmoság, mely függ az alkalmazott dózistól, időtartamtól, a beteg életkorától, és a kezelt betegségtől. Az opioid fájdalomcsillapítók csökkentik a REM-fázis hosszát, növelik az éjszakai felébredések számát, ugyanakkor erős fájdalomcsillapító hatásuknak köszönhetően a krónikus fájdalommal élő betegeknek segíthetnek a nyugodt, fájdalommentes alvásban [16, 18].

CARDIOVASCULARIS RENDSZERRE HATÓ GYÓGYSZEREK

Béta-blokkolók

Béta-blokkolókat a cardiovascularis betegségek kezelésén túl migrén, poszttraumás stressz szindróma és egyéb szorongásos kórkepek kezelésére is alkalmazhatjuk. Ismert mellékhatásaik a fáradtság, insomnia, élénk álmok, melyek néhány esetben rémálmokká válhatnak. Lipofilitásukat figyelembe véve nem minden hatóanyag jut be a központi idegrendszerbe: bisoprolol, atenolol, betaxolol, nebivolol esetében kevésbé, a sotalol és carvedilol esetében mérsékelt, míg a labetalol, metoprolol és propranolol esetében gyakran számíthatunk insomniára. A béta-blokkolók, lipofilitásuktól függetlenül, továbbá gátolják a tobozmirigy (epifízis) melatoninintermelését, befolyásolva ezzel a cirkadián ritmust [19, 20].

Angiotenzinkonvertáló enzim gátlói (ACE-I)

Kéves centrális mellékhatásról számoltak be, ugyanakkor az ACE-gátlók gyakori mellékhatása a száraz, irritáló köhögés, mely indirekt módon zavarhatja az alvást [19].

Angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB-k)

Losartant szedő betegek körében gyakoribb volt az insomnia, mint ACE-inhibítort, vagy kalciumcsatorna-blokkolót szedő betegek esetében [19].

Diuretikumok

Diuretikumot szedő betegek esetében számolni kell éjszakai vizeletürítéssel, ami megszakíthatja a normális alvást. Ugyanakkor a perifériás ödéma csökkentésével javíthatják az obstruktív alvási apnoét [20].

Kortikoszteroidok

A glükokortikoid receptorok széles körben elosznak a központi idegrendszerben, beleértve az alvás és az ébrenlét szabályozásában érintett anatómiai régiókat is [21, 22].

A kortikoszteroidok nemkívánatos hatásait befolyásolja, hogy hogyan, milyen dózisban, illetve mennyi ideig alkalmazzák őket. Emelt dózisban való alkalmazáskor jelentettek insomniát, ugyanakkor kortikoszteroidok alkalmazásával kapcsolatban leírták azt is, hogy javították az alvás minőségét és mennyiségét. Továbbá a kortikoszteroidok gátolják a CRH (kortikotropinfelszabadító hormon) felszabadulást, mely a locus coeruleus-noradrenalin rendszer aktiválásán keresztül fokozza az ébrenlétet. Ily módon a CRH gátlásával csökken az ébrenlét és nő az alacsony agyhullámú alvás mennyisége [21, 22].

Teofilin

A teofilin CNS-mellékhatásai közé tartozik az álmatlanság és a nyugtalanság, melyeket az adenosin receptortok antagonizmusával magyaráznak [23].

AZ INSOMNIA KEZELÉSE

Nem farmakológiai kezelések

Az insomnia kezelésére szolgáló nem gyógyszeres terápiák köre kibővült az elmúlt néhány évtizedben, és ezeket gyakran kombinálják, mint többkomponensű kezelések. Az első vonalban alkalmazott nem farmakológiai kezelés a kognitív viselkedés-terápia (Cognitive Behavioral Therapy, CBT). A CBT egy jellemzően többkomponensű kezelés, amely magában foglalja a pszichoedukációt (beleértve az al-


III. táblázat A kognitív viselkedés terápia folyamata az insomniában

Insomnia kezelése kognitív viselkedés terápiával	
1. alkalom	Alvással és insomniával kapcsolatos pszichoedukáció A napi alvásnapló bemutatása Alvásmegvonással kapcsolatos utasítások
2. alkalom	Az alvásnapló átnézése Stimuluskontroll-instrukciók
3. alkalom	Alvásnapló átnézése Alvással kapcsolatos rossz szokások vizsgálata és javaslat a módosításra
4. alkalom	Az alvásnapló átnézése Alváshigiénés tanácsadás
5. alkalom	Terápiás célok és eredmények összesítése További célok megfogalmazása Relapszus prevenció (rizikófaktorok azonosítása, CBT stratégia átbeszélése)

váshigiéniát), a relaxációs terápiát, az alvásmegvonás terápiát (sleep restriction therapy, SRT), az ingerkontroll terápiát (stimulus control therapy, SCT), a „mindfulness”, az „elfogadás és elköteleződés” terápiát (acceptance and commitment therapy, ACT) és számos kognitív terápiás stratégiát, illetve a testmozgást. Ezeket jellemzően első körben négy-öt terápiás ülésen keresztül végzik, egyéni vagy csoportos formában, minősített egészségügyi szakemberek (főleg klinikai pszichológusok/pszichológiai vagy orvosi pszichoterapeuták) vezetésével **III. táblázat** [24–26].

Az egyéb nem farmakológiai kezelések közül kiemelendő a testmozgás, ami hatásosságát illetve az insomniában, van néhány evidencia; azonban további vizsgálatokra van szükség a klinikai hatékonyság bizonyításához. Egy tanulmány kimutatta, hogy a testmozgás CBT-vel történő kombinálása segít fenntartani a testmozgás kezdeti, jótékony hatását, és ez nagyrészt a CBT-nek volt köszönhető [24, 25].

Ezeket felül az insomniában fényterápiával történő kezelésének metaanalízise kismértékű pozitív hatásokat mutatott, ám e kezelés hatékonysága a fényterápiás protokollok optimalizálása után bizakodásra adhat okot, különösen azért, mert a cirkadián alvás-ébrenlét ritmuszavar gyakran együtt jár az insomniával [2, 24, 25].

A zenehallgatás az insomniában szenvedő betegek alvásra gyakorolt hatásairól szóló legfrissebb metaanalízisek szintén lehetséges pozitív hatásra utalnak. Számos noninvaszív agystimulációs technikát teszteltek az insomniában lehetséges kezelési módjaként, különösen az ismétlődő koponyán keresztüli mágneses stimulációt (rTMS), a koponyán keresztüli elektromos stimulációt (tES), amely magában foglalja a koponyán keresztüli egyenáramú stimulációt és váltóáramú stimulációt, valamint a vagusideg stimulációját. Az insomniában kezelésére szolgáló noninvaszív agystimulációs protokollok terápiás előnyei valószínűleg

nőleg túlbecsültek, és jelenleg nem adható ajánlás az agystimulációs módszereknek az insomniában való alkalmazására [25, 27].

Farmakológiai kezelések

Benzodiazepinek

A legtöbb tanulmány azt mutatja, hogy a benzodiazepinek (BZ) és a benzodiazepinreceptor-agonisták (BZRA) gyógyszerek pozitív hatással vannak az alvásra, amennyiben legfeljebb 4 hétig szedik őket, elkerülve ezzel a hozzászokást és a hosszú távú mellékhatások kialakulását. Ezen az időtartamon túl a szakirodalom az eszopiklon pozitív hatásait javasolja, bizonyos esetekben akár 6 hónapig tartó alkalmazási időtartamra is, de ez egyedileg dönthető el. Az alkalmazott BZ-kkel és BZRA-kkal kapcsolatos mellékhatások közé tartozik a tolerancia és a függőség kialakulása, az éjszakai zavartság és az elesések, a kognitív működésre gyakorolt negatív hatások, beleértve a memóriazavart, különösen a hosszú felezési idejű hatóanyagok (clonazepam, diazepam) esetében előfordulhat a megvonás utáni rebound álmatlanság. Figyelembe véve ezen hatóanyagok hosszú távú használatának kockázatait, a bizonyítékok nem támasztják alá a BZ és BZRA általános ajánlását az insomniában hosszabb távú kezelésében, 4 hetet meghaladóan. Bár az eszopiklont 3 és 6 hónapos, leghosszabb ideig 12 hónapos vizsgálatokban vizsgálták, óvatosan ajánlott alkalmazni, ha 4 héten túl szükséges az alkalmazása, tekintettel a hatásmechanizmusára. Általánosságban elmondható, hogy bizonyos esetekben hosszabb távú kezelés (többnyire off-label használat) BZ-vel vagy BZRA-val, akár rendszeresen, naponta, akár időszakosan alkalmazható, de az előnyöket és a hátrányokat eseti alapon kell megvitatni [28].

Szedáló antidepresszánsok

A szedáló hatású antidepresszánsok, nemcsak a komorbiditással járó insomnia, hanem a komorbiditással nem járó insomnia kezelésére is jól alkalmazhatóak. Ezen hatóanyagok egyike sem rendelkezik általános javallattal álmatlanságra, a komorbid depresszió hiányában, ezért ezek használata indikáción túl történő alkalmazással valósulhat meg, tapasztalatok alapján jó eredményekkel [29].

Általában a szedáló antidepresszánsokat insomnia esetén alacsonyabb dózisban írják fel, mint a depresszió kezelésében és amennyiben elérhető, preferált a gyors felszívódású formuláció a retard készítményekkel szemben [2].

Jelentős hatásokat figyeltek meg a doxepin és a trazodon esetében rövid távon, legfeljebb 4 hétig alkalmazva. Az insomnia hosszabb távú kezelése (társbetegségek nélkül; nem rendeltetésszerű használat) alacsony dózisú szedatív antidepresszánsokkal bizonyos esetekben megkezdhető, de az előnyöket és a hátrányokat eseti alapon kell megbeszélni [2, 29].

Antipszichotikumok

Az insomnia kezelésére gyakran használnak antipszichotikumokat is, különösen, ha komorbiditásként valamilyen pszichotikus zavar merül fel. Az antipszichotikumok közül a melperon és a pipamperon (Magyarországon nem elérhetőek) – melyik egyike sincs itthon forgalomban – említi meg az alkalmazási előírataiban szereplő indikációk között az insomniát, mint lehetőség. Nincsenek azonban randomizált, ellenőrzött klinikai vizsgálatok ezekkel

a hatóanyagokkal az insomnia kezelésének hatékonyságára vonatkozóan. Ezért jelenleg a tudományos bizonyítékok nem javasolják az antipszichotikumok (beleértve a kvetiapin) alkalmazását sem rövid, sem hosszú távon a társbetegségek nélküli álmatlanság kezelésére [2].

Duál-orexin receptor antagonisták

A duál-orexin receptor antagonisták (DORA) bevezetése valószínűleg az utóbbi időben a legjelentősebb fejlemény az insomnia gyógyszeres kezelésében. E gyógyszercsalád tagjai közül az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által 2022 májusában az egyetlen jóváhagyott hatóanyag a daridorexant. A Quivivq, amely felnőttek legalább 3 hónapig tartó insomniájának kezelésére javallott. A klinikai vizsgálatok során az 50 mg-os daridorexant szignifikáns hatást mutatott az alvási paraméterekre: el- és átalvási idő, a szubjektív teljes alvásidő növekedésére és a nap-pali álmoság csökkenése. Míg a daridorexant javította az objektív paramétereket, szubjektíven nem figyeltek meg javulást az elalvási latenciában vagy az alvásfenntartási zavarokban. Összességében a mellékhatások enyhék voltak, és előfordulásuk hasonló volt a daridorexant és a placebo esetében (a nasopharyngitis, a fejfájás és az aluszékonyság a leggyakoribb). A hosszú távú vizsgálatok a hatásosság fennmaradását mutatták ki, és nem figyeltek meg másnap reggeli álmoságot és nem figyeltek meg sem elvonási tüneteket sem visszaesést a kezelés abbahagyása után. Javaslat szerint a DORA legfeljebb 3 hónapig használható, egyedi esetekben a kezelés hosszabb ideig (legfeljebb 1 évig) meghosszabbítható [2, 30, 31].

IV. táblázat Európában leggyakrabban alkalmazott hatástani csoportok és hatóanyagok insomnia kezelésére.

Hatástani csoport	Hatóanyagok
Benzodiazepinek	Diazepam, nitrazepam, temazepam, oxazepam, triazolam, flunitrazepam
Benzodiazepin-receptor agonisták	Zolpidem, zopiclon, eszopiclon, zaleplon
Szedatív hatással bíró antidepresszánsok	Agomelatin, amitriptilín, mianserin, mirtazapin, trazodon, trimipramin, doxepin
Antipszichotikumok	Klórprotixen, levomepromazin, olanzapin, quetiapin
Antihisztaminok	Difenhydramin, doxylamin, hydroxyzin, promethazin, pipamperon, melperon
Fitoterapeutikumok	Macskagyökér, levendula, citromfű, komló, kava-kava
Melatoninreceptor-agonisták	Gyors hatású melatonin, nyújtott hatású melatonin, ramelteon
Orexin-receptor antaginosták	Daridorexant

Félkövér: Magyarországon elérhető.
Normál: Magyarországon nincs forgalomban.
Dőlt: nem ajánlott.



Antihisztaminok

Az Európában elérhető antihisztaminok listáját a **IV. táblázatban** tüntettük fel. Ezeknek a gyógyszereknek a státusza (vény nélkül kiváltható – vényköteles gyógyszer) európai országoként eltérő lehet. Egy áttekintő tanulmány megállapította, hogy nem voltak olyan magas színvonalú, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok, amelyek a placebóval összehasonlítva hatásosságot igazolnának, így az irányelvek állásfoglalása szerint ezekre a gyógyszerekre vonatkozóan kevés a bizonyíték áll rendelkezésünkre és a tolerancia gyors kialakulása is előfordulhat. Ezért az antihisztaminok alkalmazása az insomniában sem rövid, sem hosszú távon nem javasolt. A közelmúltban közzétett bizonyítékok, amelyek az antihisztaminok és a megnövekedett mortalitás közötti összefüggésre utalnak, további óvatosságra intenek [2, 32].

Melatonin

A melatonin a legtöbb európai országban szabadon, vény nélkül hozzáférhető, és rendelhető is insomniában szenvedő betegek számára. Egy hatóanyagot [elnyújtott felszabadulású melatonin = PR (prolonged release) melatonin] engedélyeztek 55 év-nél idősebb betegek álmatlanságának kezelésére. A melatonint vizsgáló tanulmányok a rövid távú vizsgálatok során kis vagy közepes hatásokról számoltak be az alvással kapcsolatos paraméterekre idős betegek-nél és insomniában szenvedő betegek-nél. Figyelembe véve a bizonyítékokat, a gyors felszabadulású melatonin és a ramelteon nem javasolt insomniában kezelésére (kivétel: ha cirkadián ritmus felborulása játszik szerepet a betegség kialakulásában) a hatásosság hiánya miatt. A melatoninnal kapcsolatos fő figyelmeztetés az, hogy nagyon sokféle forrásból állítják elő, és különféle utakon, például szupermarketekben, interneten, drogériákon és gyógyszertárakon keresztül vásárolható meg. Ez valószínűleg jelentős eltéréseket eredményez a farmakológiai minőségben. Ezért a szakmai folyóiratok óvatosságra intenek a melatonin beszerzését illetően, és azt javasolják, hogy a felhasználók csak gyógyszertárakból szerezzenek be melatonint [2, 33].

Gyógynövények

A metaanalízisek azt sugallják, hogy a legismertebb

insomnia kezelésére használt gyógynövény, a macskagyökér csak kis mértékben jobb a placebóhoz képest. Szintén csekély eredményt ért el a sáfrány, a *Viola odorata* és a különféle növények (ciromfű és levendula), melyek a hagyományos kínai orvoslásból származnak. A terápiás irányelvek szerzői kiemelten felhívják a figyelmet a kétes megbízhatóságú és kutatási módszertannal rendelkező tanulmányok pozitív adatainak bizonytalan felhasználhatóságára. Mint ilyenek, a gyógynövényes-/fitoterápiás beavatkozások sem rövid, sem hosszú távú alkalmazásra nem ajánlottak insomniában kezelésére [2, 34, 35].

TERÁPIÁS LÉPCSŐK

A terápiás lépcsőket az **1. ábrán** foglaltuk össze. Ha a beteg insomniára utaló tüneteket mutat, elsődlegesen az vizsgálandó meg, hogy a probléma klinikailag szignifikáns-e. Ezt követi az alvás szinkronicitásának vizsgálata a cirkadián ritmus függvényében. Amennyiben nem szignifikáns a beteg insomniája, vagy nincs szinkronicitásban a cirkadián ritmusával, effektív lehet a pszichoedukáció és a cirkadián ritmust célzó intervenció (alvás higiénies tanácsadás) [2, 36].

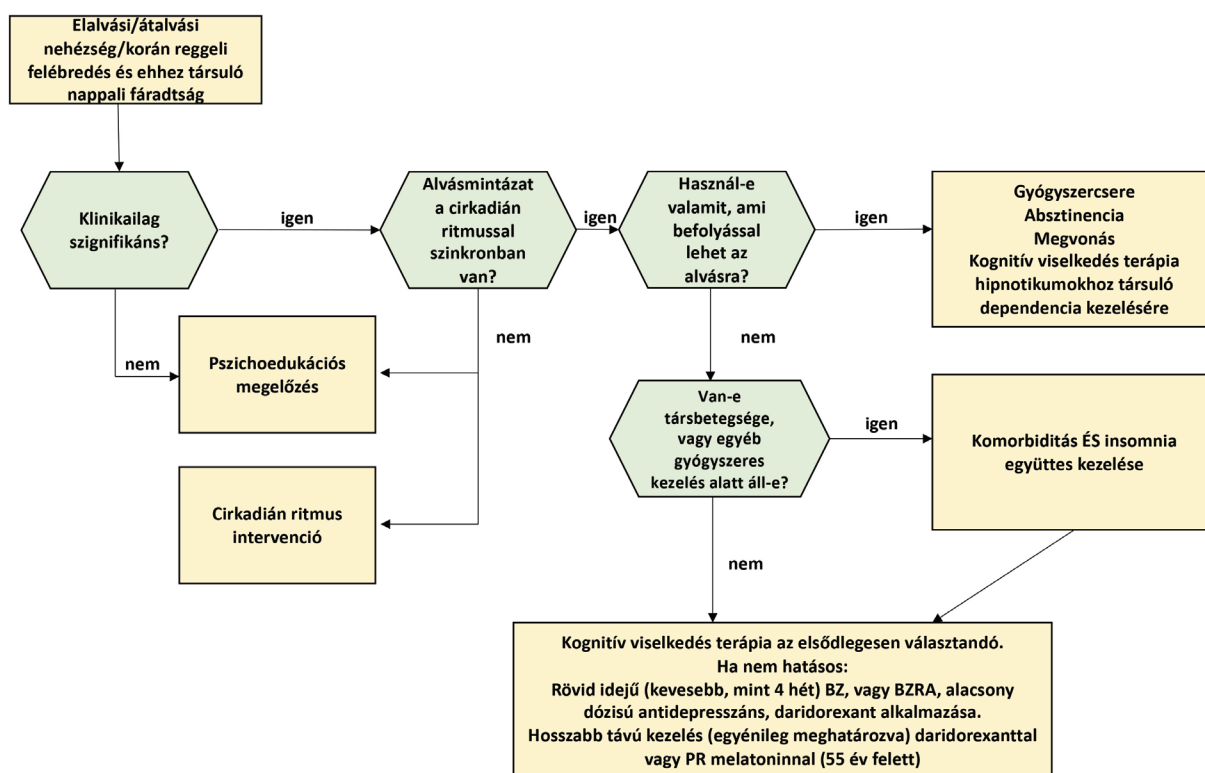
Következő lépésben azt érdemes vizsgálni, hogy a beteg alkalmaz-e valamilyen farmakológiailag aktív anyagot, ami befolyásolhatja az insomniáját. Ha találunk ilyen anyagot a javasolt stratégia szerint érdemes azt elhagyni, lecserélni, illetve a beteget CBT-ben részesíteni [2, 36].

Végezetül a beteg komorbiditásai vizsgálandók meg. Ha a betegnél találunk olyan komorbiditást, amely befolyással lehet az insomniára kialakulására, akkor célszerű a komorbiditást és az insomniát egyidejűleg kezelni [2, 36].

Látható, hogy eddig a pontig az insomniára célzott, gyógyszeres kezelés nem javasolt, helyette a nem gyógyszeres kezelések széles skálája alkalmazandó [2, 36].

Ha a betegnél fennáll a klinikai szignifikancia, nem szed semmilyen, insomniát súlyosbító farmakont és nem áll fent nála semmilyen, insomniát súlyosbító komorbiditás, akkor kezdődhet meg a célzott farmakológiai kezelés [2, 36].

Az érvényes terápiás irányelvek szerint az insomniában kezelésében minden alkalommal a CBT az elsődlegesen választandó és az egyetlen, hosszútávú alkalmazásra (több, mint 4 hét) javasolt terápiás eszköz. Az irányelvek akkor javasolják a farmakológiai kezelés megkezdését, ha a CBT az első 4 hétben nem



1. ábra Terápiás algoritmus insomniára

érte el a megfelelő hatékonyságot. Gyógyszeres kezelés során a korábban részletezett hatóanyagcsoportok egyaránt alkalmazhatóak akár már első vonalban is, a beteg korának és egészségügyi állapotának függvényében. Az 1. ábrán összefoglaltuk a terápiás algoritmust [2, 36].

ÖSSZEFOGLALÁS

Korábbi elképzelésekkel ellentétben mára nyilvánvalóvá vált, hogy az insomniára egy összetett probléma, mind a kialakulását, a következményeit és a kezelést tekintve is, melyben a populáció 10%-a érintett akár akut, akár krónikusan.

A terápiás irányelvek kezelési lehetőségek széles tárházát kínálják a folyamatosan bővülő farmakológiai lehetőségek és a már meglévő hatásosságát alátámasztó, illetve cáfoló, a klinikusok munkáját segítő kutatások, valamint a nem farmakológiai lehetőségek tekintetében is.

Gyógyszerészeti szempontból az elérhető és javasolható terápiák ismeretén túl fontos, hogy megtaláljuk azokat a pontokat, ahol be tudunk csatlakozni a beteg terápiájába és a kórképpel kapcsolatos tanácsadásba. Legyen szó akár a klinikai gyógyszerész által végzett anamnézis felvételéről, az orvosnak nyújtott

terápiás tanácsadásról, betegedukációról, vagy a közforgalmú patikákban végzett tanácsadásról, vénynélküli szerek ajánlásáról vagy gondozásról.

Irodalom

1. Y. Zhang et al., "Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis," *Sleep Med. Rev.*, vol. 45, pp. 1–17, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.SMRV.2019.01.004.
2. D. Riemann et al., "European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia," *J. Sleep Res.*, vol. 26, no. 6, pp. 675–700, Dec. 2017, doi: 10.1111/jsr.12594.
3. K. Crowley, "Sleep and sleep disorders in older adults," *Neuropsychol. Rev.*, vol. 21, no. 1, pp. 41–53, Mar. 2011, doi: 10.1007/S11065-010-9154-6.
4. T. F. Blanken et al., "Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality," *The Lancet Psychiatry*, vol. 6, no. 2, pp. 151–163, Feb. 2019, doi: 10.1016/S2215-0366(18)30464-4.
5. C. M. Morin et al., "Insomnia disorder," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 1, Sep. 2015, doi: 10.1038/NRDP.2015.26.
6. M. J. Sateia, "International Classification of Sleep Disorders-Third Edition," *Chest*, vol. 146, no. 5, pp. 1387–1394, Nov. 2014, doi: 10.1378/chest.14-0970.
7. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
8. K. M. Sarber and R. D. Patil, "Comorbid Insomnia and Sleep Apnea: Challenges and Treatments," *Otolaryngol. Clin. North Am.*, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.OTC.2023.11.001.
9. E. Holler, Y. Du, C. Barboi, and A. Owora, "Prognostic models for predicting insomnia treatment outcomes: A systematic review," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 170, pp. 147–157, Feb. 2024, doi: 10.1016/J.JPSYCHIRES.2023.12.017.
10. A. N. Vgontzas, J. Fernandez-Mendoza, D. Liao, and E. O. Bixler, "Insomnia with objective short sleep



- duration: The most biologically severe phenotype of the disorder," *Sleep Med. Rev.*, vol. 17, no. 4, pp. 241–254, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.smrv.2012.09.005. — **11.** J. M. Monti, "The neurotransmitters of sleep and wake, a physiological reviews series," *Sleep Med. Rev.*, vol. 17, no. 4, pp. 313–315, Aug. 2013, doi: 10.1016/J.SMRV.2013.02.004. — **12.** S. Datta and R. R. MacLean, "Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep–wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 31, no. 5, pp. 775–824, Jan. 2007, doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2007.02.004. — **13.** D. G. Vossler et al., "Tiagabine in clinical practice: effects on seizure control and behavior," *Epilepsy Behav.*, vol. 28, no. 2, pp. 211–216, Aug. 2013, doi: 10.1016/J.YEBEH.2013.05.006. — **14.** A. Videnovic and D. Golombek, "Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease," *Exp. Neurol.*, vol. 243, pp. 45–56, May 2013, doi: 10.1016/J.EXPNEUROL.2012.08.018. — **15.** L. M. Chahine, A. W. Amara, and A. Videnovic, "A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015," *Sleep Med. Rev.*, vol. 35, pp. 33–50, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.SMRV.2016.08.001. — **16.** S. A. Schug, W. Robert Garrett, and G. Gillespie, "Opioid and non-opioid analgesics," *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 17, no. 1, pp. 91–110, Mar. 2003, doi: 10.1053/BEAN.2003.0267. — **17.** P. Lavie, M. Nahir, M. Lorber, and Y. Scharf, "Nonsteroidal antiinflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis patients. Lack of association between clinical improvement and effects on sleep," *Arthritis Rheum.*, vol. 34, no. 6, pp. 655–659, Jun. 1991, doi: 10.1002/art.1780340605. — **18.** J. T. Moore and M. B. Kelz, "Opiates, Sleep, and Pain," *Anesthesiology*, vol. 111, no. 6, pp. 1175–1176, Dec. 2009, doi: 10.1097/ALN.0b013e3181bdfa2e. — **19.** I. Kantola, A. Terént, T. Honkanen, V. Järveläinen, K. Ekman, and M. Kataja, "Efficacy and safety of spirapril, a new ace-inhibitor, in elderly hypertensive patients," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 50, no. 3, pp. 155–159, May 1996, doi: 10.1007/s002280050085. — **20.** F. A. J. L. Scheer et al., "Repeated Melatonin Supplementation Improves Sleep in Hypertensive Patients Treated with Beta-Blockers: A Randomized Controlled Trial," *Sleep*, vol. 35, no. 10, pp. 1395–1402, Oct. 2012, doi: 10.5665/sleep.2122. — **21.** R. Meixner, R. Gerhardstein, R. Day, K. Nykamp, M. Lou Syron, and L. Rosenthal, "The alerting effects of dexamethasone," *Psychophysiology*, vol. 40, no. 2, pp. 254–259, Mar. 2003, doi: 10.1111/1469-8986.00027. — **22.** E. Friess, H. Tagaya, C. Grethe, L. Trachsel, and F. Holsboer, "Acute Cortisol Administration Promotes Sleep Intensity in Man," *Neuropsychopharmacology*, vol. 29, no. 3, pp. 598–604, Mar. 2004, doi: 10.1038/sj.npp.1300362. — **23.** T. Roehrs, L. Merlotti, D. Halpin, L. Rosenthal, and T. Roth, "Effects of Theophylline on Nocturnal Sleep and Daytime Sleepiness/Alertness," *Chest*, vol. 108, no. 2, pp. 382–387, Aug. 1995, doi: 10.1378/CHEST.108.2.382. — **24.** M. Jansson-Fröjmark and S. J. Linton, "The role of sleep-related beliefs to improvement in early cognitive behavioral therapy for insomnia," *Cogn. Behav. Ther.*, vol. 37, no. 1, pp. 5–13, Mar. 2008, doi: 10.1080/16506070801907013. — **25.** J. Walker, A. Muench, M. L. Perlis, and I. Vargass, "Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I): A Primer," *Clin. Psychol. Spec. Educ.*, vol. 11, no. 2, pp. 123–137, 2022, doi: 10.17759/CPSE.2022110208. — **26.** C. Baglioni, C. A. Espie, and D. Riemann, Eds., *Cognitive-Behavioural Therapy For Insomnia (CBT-I) Across The Life Span*. Wiley, 2022. doi: 10.1002/9781119891192. — **27.** C. M. Morin et al., "Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: A randomized controlled trial," *JAMA*, vol. 301, no. 19, pp. 2005–2015, May 2009, doi: 10.1001/JAMA.2009.682. — **28.** S. Ikram, N. Hassan, M. A. Raffat, S. Mirza, and Z. Akram, "Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis," *J. Investig. Clin. Dent.*, vol. 9, no. 3, Aug. 2018, doi: 10.1111/jicd.12338. — **29.** H. Everitt et al., "Antidepressants for insomnia in adults," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2018, no. 5, May 2018, doi: 10.1002/14651858.CD010753.pub2. — **30.** E. Mignot et al., "Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials," *Lancet Neurol.*, vol. 21, no. 2, pp. 125–139, Feb. 2022, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00436-1. — **31.** D. Kunz et al., "Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder," *CNS Drugs*, vol. 37, no. 1, pp. 93–106, Jan. 2023, doi: 10.1007/s40263-022-00980-8. — **32.** J. P. Vande Griend and S. L. Anderson, "Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia," *J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 52, no. 6, pp. e210–e219, Nov. 2012, doi: 10.1331/JAPhA.2012.12051. — **33.** S. Marupuru, D. Arku, A. M. Campbell, M. K. Slack, and J. K. Lee, "Use of Melatonin and/or Ramelteon for the Treatment of Insomnia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis," *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 17, p. 5138, Aug. 2022, doi: 10.3390/jcm11175138. — **34.** J. Lian et al., "Effects of saffron supplementation on improving sleep quality: a meta-analysis of randomized controlled trials," *Sleep Med.*, vol. 92, pp. 24–33, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.sleep.2022.03.001. — **35.** M. J. Leach and A. T. Page, "Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis," *Sleep Med. Rev.*, vol. 24, pp. 1–12, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.smrv.2014.12.003. — **36.** D. Riemann et al., "The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023," *J. Sleep Res.*, vol. 32, no. 6, Dec. 2023, doi: 10.1111/jsr.14035.

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Központi gyógyszerértár

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Pszichiátriai Klinika

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika

⁴Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

Levelező szerző: pinter.david@med.u-szeged.hu

Viola Réka

Atopiás dermatitis kezelésének terápiás lehetőségei a legújabb nemzetközi ajánlások tükrében

Az atopiás dermatitis (ekcéma) száraz, viszkető és gyulladással járó bőrbetegség. Gyakoribb a kisgyermekeknél, de bármely életkorban előfordulhat. Az atopiás dermatitis krónikus betegség, amely hajlamos a fellángolásra. Prevalenciája (10-12% gyermekeknél és 0,9% felnőtteknél), a közelmúltban publikált terápiás ajánlás és az újonnan támogatásba kerülő gyógyszerek indokolják, hogy közleményben foglalkozunk a kórképpel.

Kulcsszavak: atopiás dermatitis, lokális kalcineuringátlók, JAK-inhibitorok, PDE4-inhibitorok

Treatment options for atopic dermatitis in the light of recent international guidelines

Atopic dermatitis (eczema) is a dry, itchy and inflamed skin condition. It is more common in young children but can occur at any age. Atopic dermatitis is a chronic disease that is prone to flare-ups. Its prevalence (15-20% in children and 3-10% in adults), recently published therapeutic recommendations and newly reimbursed drugs justify addressing the disease in a publication.

Keywords: atopic dermatitis, topical calcineurin inhibitors, JAK inhibitors, PDE4 inhibitors

BEVEZETÉS

Az atopiás dermatitis multifaktoriális eredetű, krónikus bőrbetegség, melyet bőrszárazság, kifejezett bőrviszketés, valamint akut és krónikus gyulladás tünetei jellemeznek. Előfordulási gyakorisága a fejlett országokban folyamatos emelkedést mutat. Az epidemiológiai felmérések adatai szerint a gyermekpopuláció 15–20%-át, a felnőttek 3–10%-át érinti. Az atopiás dermatitis általában az úgynevezett „atopiás menetelés” bevezető kórképe. Jellemző, hogy az esetek közel 60%-ában a betegségre utaló tünetek a születés utáni első év során jelennek meg (1. ábra). A bőrtüneteket az életkor előrehaladtával az IgE mediálta ételallergia, az asztma és az allergiás rhinitis követheti.

A kórkép tünettanára jellemző, hogy a bőr alapvetően száraz, durva tapintatú. A korai fázisban ekcémás exsudatív jelenségek dominálnak papulovesiculák kialakulásával. A későbbiek során pedig krónikus bőrviszketés miatt a bőr megvastagszik, utcakövezetszerű rajzolatot (lichenifikáció) mutat. A tünetek gyerekeken és felnőtteken elsősorban a könyök (2. ábra), térdhajlat (3. ábra) és a nyak területére, valamint a comb belső felszínére lokalizálódnak. Csecsemőkön a típusos lokalizáció a hajas fejbőr és az arc.

Az alábbi összefoglaló az elmúlt év során az American Academy of Dermatology által kiadott frissített irányelv ajánlásain alapul [1]. (Megjegyzés:

a cikk megírásakor hazai egészségügyi szakmai irányelv megújítása még folyamatban.) További aktualitást ad a közleménynek, hogy hazánkban ez év januárban a közepesen súlyos illetve súlyos atopiás dermatitis szisztémás kezelésében számos új hatóanyag került be támogatotti körbe.

TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Atopiás dermatitis kezelésnél a terápiás cél az akut gyulladás csökkentése, illetve megszüntetése, a remisszió elérése, valamint az exacerbációk megelőzése. A beteg életminőségét jelentősen rontja a kifejezett bőrviszketés, amely már a helyesen alkalmazott bázisterápiával is csökkenthető. A 4. ábra mutatja be a terápiás algoritmust atopiás dermatitis kezelésében.



1. ábra Atopiás dermatitis gyermekén



Viola Réka 2000-ben végzett a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán. 2008-ban „Antidepresszánsok felhasználásának elemzése és depressziós betegek életminőségének vizsgálata Magyarországon” címmel védte meg PhD-téziseit. Gyógyszerészi gondozásból és klinikai gyógyszerészetből szerzett szakvizsgát. Jelenleg az SZTE Idegsebészeti Klinika klinikai gyógyszerésze.



2. ábra Ekcéma a könyökhajlatban

Bázisterápia

A kezelés alappilléret jelenti a bázisterápia, mely mind akut mind krónikus klinikai lefolyás esetén nélkülözhetetlen. Mivel atopiás dermatitisben az epidermis lipidtartalma (koleszterin, szabad zsírsavak, ceramid) kb. 50%-os csökkenést mutat – mely romló barrier funkcióhoz és fokozott traszdermális vízvesztéshez vezet – elsődleges cél ezen lipidek pótlása. A bázisterápia alapvetően két részből áll: a bőr kíméletes tisztítását biztosító, a barrier regenerációban aktívan részt vevő fürdőolajok alkalmazásából, valamint a megfelelő zsírozó-, hidratáló emolliensek alkalmazásából. A magisztrális készítményeken kívül ma már az úgynevezett dermokozmetikumok széles kínálata áll a betegek rendelkezésére. Újabb kozmetológiai fejlesztési irányt jelent a bázisterápiában az úgynevezett „fiziológiás lipid” tartalmú készítmények (DMS: *Derma-Membán-Struktúra*) alkalmazása, amelyek a bőrben lévő lipidek szerkezetéhez hasonlóan, lamelláris formában tartalmazzák a lipideket, továbbá az úgynevezett „emolliens plusz” termékek, amelyek szaponint, flavonoidot, riboflavint és baktérium lizátumokat is tartalmaznak [2, 3, 4].



3. ábra Atopiás dermatitis a térdhajlatban

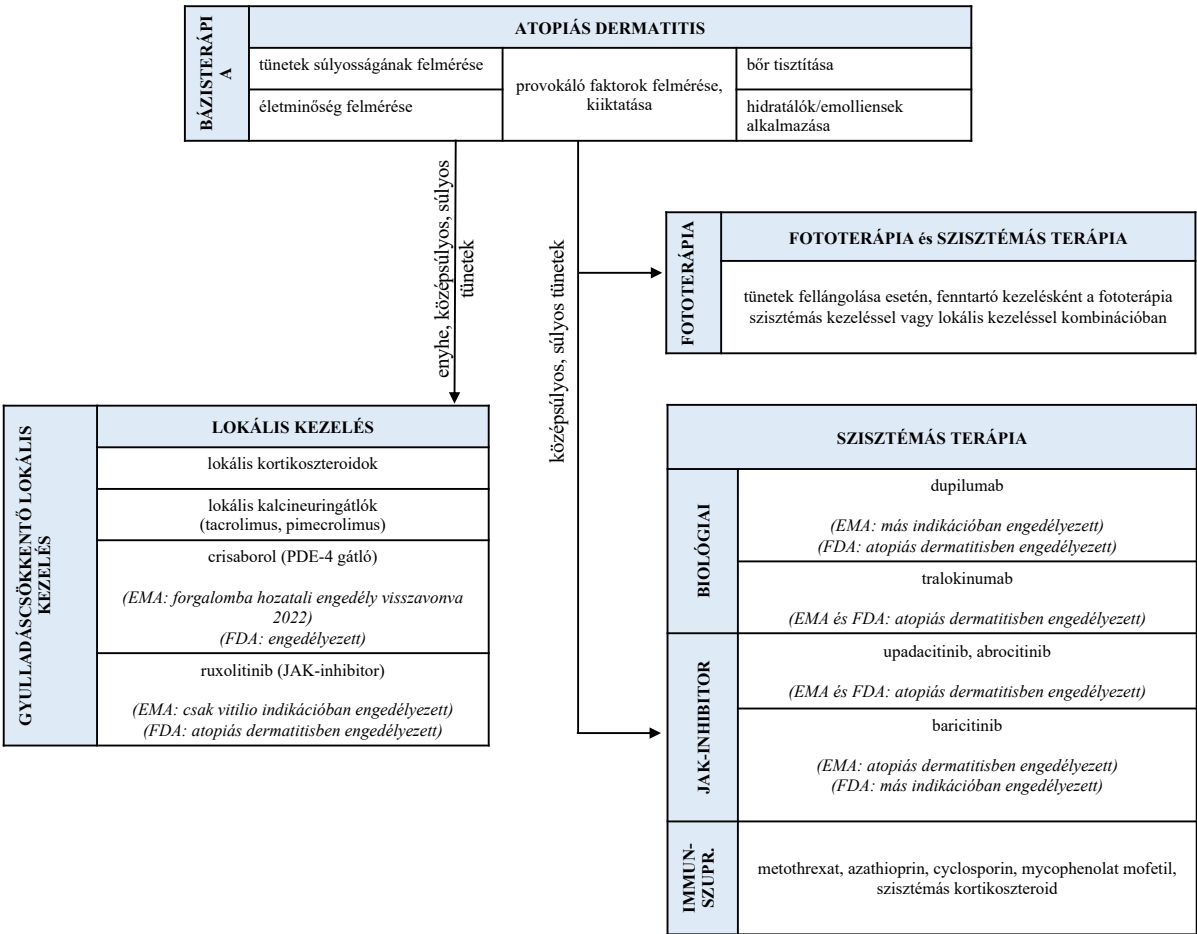
A bázisterápiát kiegészíti a provokáló tényezők (allergének, irritánsok, pszichés, hormonális faktorok) expozíciójának lehetőség szerinti csökkentése. A környezeti-, diétás- illetve életmódbeli változtatások jelentősen javíthatnak a betegek állapotán és csökkentetik a tünetek fellángolásának esélyét.

Lokális kezelés

Amennyiben a bázisterápia határfoka nem elegendő, a gyulladáscsökkentő lokális kezelés jelenti a következő terápiás lépést.

A *lokális kortikoszteroid-kezelés* alkalmazása a hazai és nemzetközi ajánlások alapján még mindig a standard lokális gyulladáscsökkentő kezelést jelentik atopiás dermatitisben. Alkalmazásuk a tünetek akut fellebbanása esetén gyors hatást eredményez. Ugyanakkor nagyfokú körültekintést igényel különösen a krónikus alkalmazásuk. A bőrt érintő mellékhatásokon (bőr atrófia, teleangiectasia, hipopigmentáció, steroid akne, fokozott szőrnövekedés és rosaceaszerű tünetek) kívül szisztémás mellékhatások is megjelenhetnek (hipotalamus-hipofízis-mellékvese tengely gátlása, növekedési retardáció, glaukoma, cataracta, Cushing-szindróma). A mellékhatások elkerülése céljából a helyi kortikoszteroidok használatát mind az intenzitás, mind a használati idő tekintetében a minimális szinten kell tartani. Különösen igaz ez gyermekek esetében, valamint az érzékeny területek, mint az arc, a nyak régióban történő alkalmazásra. A krónikus használatra vonatkozóan megjegyzendő, hogy a klinikai tapasztalatok alapján a szteroid externákhoz hozzászokás is kialakulhat (thacyphylaxia).

Az atopiás dermatitis gyulladáscsökkentő kezelésében a szteroidok után az első igazi áttörést a *lokális kalcineuringátlók* bevezetése jelentette. Az első



4. ábra Terápiás algoritmus atopiás dermatitis kezelésében (American Academy of Dermatology ajánlái alapján, 2023) [1]

képviselője a takrolimus volt, mely a kalcineurin blokkolása révén, gátolja a T-sejtek aktiválásához szükséges citokinek (IL-2) termelését. Az atopiás dermatitisben kifejtett kedvező hatásához hozzájárul, hogy befolyásolja a bőr Langerhans-sejtek és az eosinophilek működését is, továbbá gátolja a hízósejtekből a hisztamin felszabadulását. A kalcineuringátlók (tacrolimus, pimecrolimus) előnye, hogy szelektív hatásmechanizmusukkal specifikusan az atopiás dermatitis patogenezisében kulcsszerepet játszó tényezőkre hatnak, valamint a szteroidokhoz képest sokkal kedvezőbb mellékhatás profiljuk lehetővé teszi a hosszútávú alkalmazásukat. Leggyakrabban jelzett mellékhatásuk a kezelt területen jelentkező égő érzés és pruritus (bőrviszketés), azonban ezek a kezelési idő előrehaladtával csökkenő tendenciát mutatnak. Kalcineuringátlók alkalmazása során azonban minimalizálni kell a bőrt érő fényexpozíciót (napsugárzás, szolárium), megfelelő fényvédő módszert kell alkalmazni, továbbá kontraindikált a fototerápiával történő együtt alkalmazásuk [5, 6].

A lokális gyulladáscsökkentő kezelés területén további terápiás csoportok megjelenése várható a közeljövőben, mivel számos klinikai vizsgálat van folyamatban például a JAK-inhibitorok (delgocitinib, ruxolitinib), PDE4-inhibitorok (roflumilast, difamilast, lotamilast) lokális alkalmazásának bevonásával, illetve a bőr microbiom-moduláló szerek fejlesztésével.

Fototerápia

Amennyiben a helyesen alkalmazott bázis- és lokális gyulladáscsökkentő terápia fenntartó kezelés mellett sem mutat megfelelő hatékonyságot *fototerápia*, illetve a *szisztémás kezelés* bevezetése válik szükségessé. A fényterápia másod vonalbeli kezelést jelent mérsékelt és súlyos atopiás dermatitis esetén. Elsősorban keskeny hullámsávú UVB (Narrow-band ultraviolet B, NB-UVB) kezelés vagy UVA1 (340-400 nm) fototerápia alkalmazása javasolt. A hazai szakmai ajánlások között szerepel a PUVA kezelés (fényérzékenyítő



psoraleen és UVA együtt alkalmazása) is, azonban a 2023-ban megjelent amerikai irányelv evidenciák hiányában ezt a terápiás lehetőséget már nem javasolja.

Szisztémás kezelés

Közepesen súlyos, súlyos atopiás dermatitis esetén felnőtteknél és gyerekeknél egyaránt szükség lehet szisztémás kezelésre.

Az atopiás dermatitis szisztémás kezelését az elmúlt évekig az immunszuppresszánsok és anti-metabolitok alkalmazása jelentette. A legújabb terápiás irányelvekben ezen hatástani csoportok egyre inkább háttérbe kerülnek [1]. A cyclosporin, metotrexat, azathioprin, mycophenolat jelen vannak ugyan a bőrgyógyászati terápiás gyakorlatban, de alkalmazásuk különös körülmények között igényel elsősorban nefro-, hepato-, mielotoxikus mellékhatásuk, rendszeres laborkontroll igényük miatt.

Az elmúlt évtized joggal nevezhető a bőrgyógyászatban részben az atopiás dermatitis évtizedének, hiszen a terápiás lehetőségek a fent említett szisztémás szereken kívül igen jelentős bővülést mutattak. Az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) és az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) által elsőként befogadott készítmények az interleukin-4 és az interleukin-13 jelátvitelt gátló rekombináns humán monoklonális antitestek, a dupilumab és a tralikinumab voltak. Az IL-4 és az IL-13 az atopiás dermatitis patomechanizmusában kulcsfontosságú szerepet játszanak, gátlásuk monoklonális antitestek által szignifikánsan csökkenti a 2-es típusú gyulladásos mediátorok szintjét. Klinikai vizsgálatok mind hatékonyságukat, mind biztonságosságukat igazolták felnőtt és gyermekpopuláció esetében egyaránt. Klinikailag legrelevánsabb mellékhatásként conjunctivitis kialakulást jelölték meg mindkét hatóanyag esetében. A dupilumab 6 hónapos kórtól, a tralikinumab 12 éves kortól alkalmazható súlyos atopiás dermatitis kezelésében. A hatástani csoport egy másik képviselője a lebrikizumab, mely nagy affinitással kötődik az IL-13-hoz, a jelátvitelt szelektíven gátolva. Közepesen súlyos, súlyos atopiás dermatitisben alkalmazható felnőtteknél, illetve a minimum 40 kg testtömeget elérő gyermekek esetében. A készítménnyel történő szisztémás kezelés kiegészíthető lokális kortikoszteroidokkal vagy lokális kalcineuringátlókkal. A fent említett készítmények alkalmazási módja subcutan injekció.

A szisztémás terápiák fejlesztésének másik célpontja a JAK-STAT (Janus-kináz/Signal Transducers and Activator of Transcription) jelátviteli út, mely kulcsfontosságú szerepet játszik az immunregulációban. A JAK-gátlók számos proinflammatorikus citokin termelődését gátolják, melynek eredménye a markáns gyulladáscsökkentő és antiproliferatív hatás kialakulása. A klinikai hatékonyságuk számos szisztémás gyulladásos kórképben, mint atopiás dermatitis, rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, colitis ulcerosa, Crohn-betegség igazolt. Atopiás dermatitis indikációban a NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő) által támogatással az upadacitinib, abrocitinib, baricitinib rendelhető 2024. január óta. Az upadacitinib, abrocitinib (szelektív JAK1-gátlók) közepesen súlyos, súlyos atopiás dermatitisben másodvonalbeli terápiaként alkalmazhatók, amennyiben előzetesen az immunmoduláns-, antimetabolit-, korikoszteroid-terápia nem bizonyul hatékonynak. Mindkét hatóanyag gyors, szignifikáns hatást mutat mind a klinikai tünetek, mind a beteg életminőség javulása területén. Az upadacitinib 15–30 mg/nap, az abrocitinib 100–200 mg/nap per os dózisban alkalmazható.

A baricitinib (JAK1 és 2 gátló) alkalmazása atopiás dermatitis indikációban csak Európában kapott jogosultságot, az FDA által csak más terápiás területen engedélyezett. Per os napi dózisa 2–4 mg.

Meg kell említeni, hogy a JAK-gátlók alkalmazásával kapcsolatban az elmúlt évben gyógyszerbiztonsági figyelmeztetést adott ki mind az FDA mind az EMA. A klinikai vizsgálatok adatai alapján a JAK-inhibitor kezelésben részesülő, bizonyos rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél a nemkívánt cardiovascularis események, vénás thromboembolia, rosszindulatú daganatok és a halálozás gyakoribb előfordulását figyelték meg. Ezeket a gyógyszercsoportra specifikus hatásoknak minősítették és a JAK-inhibitorok valamilyeni engedélyezett bőrgyógyászati indikációjában relevánsak. Ebből adódóan 65 éves kor felett, krónikusan dohányzó betegeknél, cardiovascularis vagy tumoros betegségek rizikójának fennállása esetén alkalmazásuk kizárólag akkor javasolt, ha már nem áll rendelkezésre egyéb terápiás lehetőség. A JAK-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban egy további gyógyszerbiztonsági kérdés a súlyos, opportunisták (például herpes simplex, herpes zoster) gyakoribb fellépése. Ennek következtében az alkalmazási előiratok szerint javasolt a terápia megkezdése előtt az aktuális immunizációs ajánlásoknak megfelelő immunizáció

(beleértve a profilaktikus herpes zoster védőoltást). A terápiás irányelvek hangsúlyozzák továbbá a vérkép (thrombocytaszám, abszolút lymphocytaszám (ALC), abszolút neutrophilszám (ANC), haemoglobinszint, lipidszint, májenzimek] kezelés előtti, illetve kezelés alatti rendszeres kontrolljának jelentőségét. Ennek szakmai indoka, hogy a klinikai vizsgálatokban a JAK-inhibitorokkal kezelt gyerekeknél, serdülőknél és felnőtteknél egyaránt a gyakori mellékhatások között jelentették a lymphocytaszám, neutrophilszám és hemoglobinszint csökkenését, GPT (glutámát-piruvát-transzamináz) és GOT (glutámát-oxálacetát-transzamináz) emelkedését valamint az LDL-koleszterin szint dózis-függő emelkedését. Ebből adódóan a készítmények alkalmazási előírataiban ajánlás szerepel a laborparaméterek rendszeres monitorozása mellett a sztatin kezelés elindításra a kezeléssel összefüggésben megjelenő emelkedett koleszterin szint esetén [1, 7–9].

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atopiás dermatitis prognózisára jellemző, hogy a korai életkorral kezdődő, súlyos kiterjedt tüneteket mutató állapot a beteget egész életén át elkíséri. A terápia során az akut gyulladásos tünetek gyors és hatékony csökkentése mellett szakmai ajánlások nagy hangsúlyt fektetnek a fenntartó, proaktív kezelésekre. Amennyiben a tünetek gyakori recidívája tapasztalható, a tünetmentesség elérését követően is javasolt a lokális gyulladáscsökkentő készítmények időszakos alkalmazása. Szisztémás kezelés tekintetében

alapvetően a folyamatos terápia javasolt, csak hosszabb ideje fennálló tünetmentesség esetén mérlegelhető a dózis- vagy alkalmazási intervallum csökkentés.

Irodalom

1. EL Simpson, M Gooderham, A Wollenberg: Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol* 2023 Feb 1;159(2):182-191. — 2. E Araviiskaia, C Pincelli, A Sparavigna, T Luger: The Role of a Novel Generation of Emollients, „Emollients Plus”, in Atopic Dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2022;15 2705-19. <https://doi.org/10.2147/CCID.S389697> — 3. P M Elias, J S Wakefield, M Q Man: Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019;32(1):1-7. <https://doi.org/10.1159/000493641> — 4. Vág-völgyi Á, Csoma Zs: Atópiás ekcéma. *Gyermekekoros továbbképzés* 2024; 22. évf. (5): 312-16. — 5. LM Pinto, A Chiricozzi, L Calabrese, és mtsai: Novel Therapeutic Strategies in the Topical Treatment of Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*. 2022 Dec; 14(12): 2767. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122767> — 6. R Sidbury, A Alikhan, L Bercovitch és mtsai.: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2023 Jul;89(1):e1-e20. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.029> — 7. A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber és mtsai.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 May;32(5):657-682. — 8. A Wollenberg, M Kinberger, B Arents, N Aszodi és mtsai.: European guideline EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022, 36, 1904-1926. <https://doi.org/10.1111/jdv.18429> — 9. A Blauvelt, H D Teixeira, E L Simpson és mtsai.: Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021 Sep 1;157(9):1047-105. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3023>

Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet,

6725 Szeged, Szikra utca 8.

Levelező szerző: tothne.viola.reka@szte.hu

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA!

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

www.mgyt.hu



Horváth Kata Virág¹, Demeter Fruzsina², Herczeg Mihály²



A véralvadásgátló fondaparinux FGH triszacharid építőelemének új szintézise

Munkánk célja, hogy egy új és hatékony szintézisutat találjunk a fondaparinux előállításához. Eredményeink szerint a fondaparinux FGH triszacharid egységét 27 lépésben sikeresen szintetizáltuk. Ez a legrövidebb szintetikus út, amely az irodalomból eddig ismert. Ez a szintézisstratégia nagyban hozzájárult a kutatócsoport kitűzött céljához: a fondaparinux új és hatékony szintéziséhez.

Kulcsszavak: fondaparinux, szintézisstratégia

The new synthesis of trisaccharide unit FGH of the anticoagulant fondaparinux

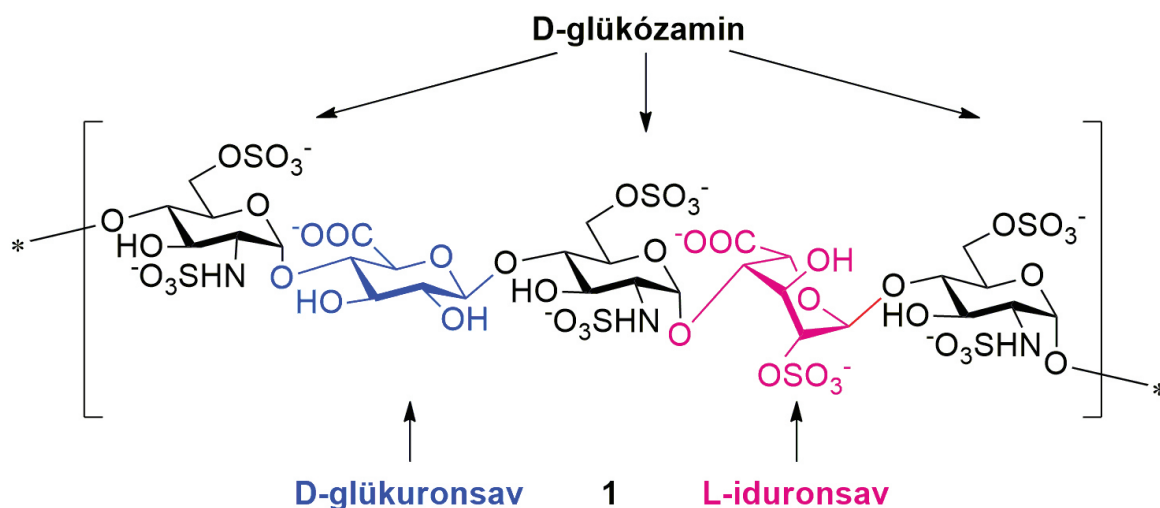
The aim of our work was to find a new and efficient synthesis route for the production of fondaparinux. According to our results, the FGH trisaccharide unit of fondaparinux was successfully synthesized in 27 steps. This is the shortest synthetic path, which is known from the literature so far. This synthesis strategy greatly contributed to the stated goal of the research group: the new and efficient synthesis of fondaparinux.

Keywords: fondaparinux, synthesis strategy

BEVEZETÉS

A mai modern gyógyászat szerves részét képezik az antikoaguláns hatású készítmények olyannyira, hogy hiányuk súlyos életminőségbeli romláshoz, valamint korai halálhozhoz vezethet. Ezen készítmények klinikai alkalmazása rendkívül széles körű. A véralvadási kaskád komplexitásából adódóan lehetőségünk van több támadásponton beavatkozni a folyamatba, amit hatékonyan ki tudunk aknázni a gyógyszeres terápiákban, valamint számos kutatási területen is.

Ezen írásomban a heparinanalóg oligoszacharidokra szeretnék kitérni részletesebben, azon belül is a fondaparinux nevű farmakonra. Ez a hatóanyag terápiásan javallott vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzésére különféle sebészeti beavatkozások után, valamint egyes esetekben az alsó végtagok felületes vénás thrombosisának kezelésére is. Terápiás indikációi közé tartozik továbbá az instabil angina, az ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus és az ST-elevációval járó myocardialis infarctus kezelése a feltételek teljesülése esetén [1,2]. Ezért is tartom ki-



1. ábra A heparin szerkezete



Horváth Kata Virág a Debreceni Egyetemen szerzett gyógyszerész diplomát 2023-ban. Kutatómunkáját a Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémia Tanszékén végezte 2021–23 között. Eredményeit a 2023-as helyi TDK konferencián mutatta be, ahol első helyezést ért el. Így továbbjutott az OTDK-ra, ahol különdíjban részesült. Jelenleg a Szent István Patikában dolgozik Szolnokon.

emelkedően fontosnak ezen hatóanyag kutatását és fejlesztését, amelybe volt szerencsém bekapcsolódni a Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémia Tanszéken működő Oligoszacharid-kémiai Kutatócsoportban. A csoportban a fondaparinux innovatív szintézisén dolgoztunk és dolgozunk jelenleg is.

A HEPARIN ÉS FRAKCIONÁLT HEPARINSZÁRMAZÉKOK

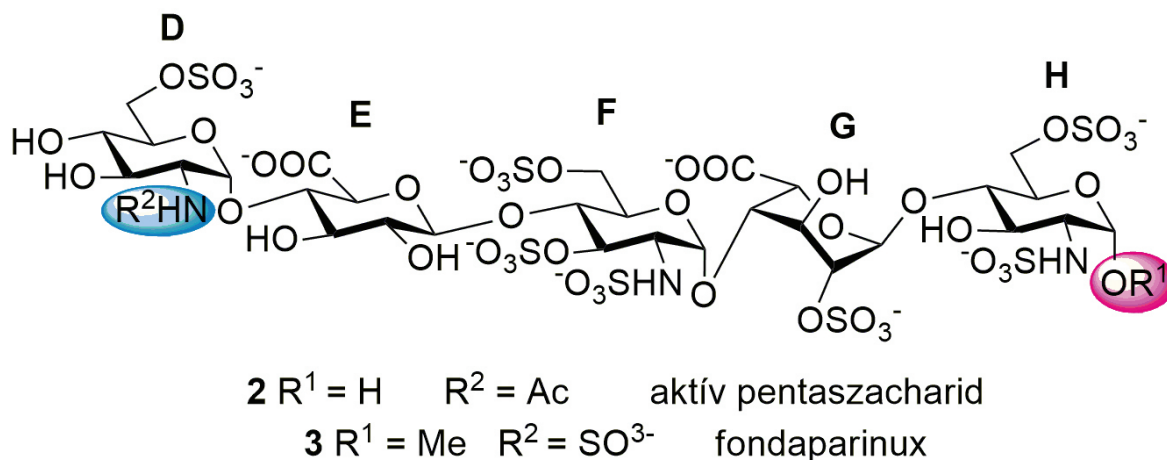
A heparin (1) mai napig az egyik legfontosabb antithrombotikus hatású vegyület, melyet 1937 óta alkalmaznak a gyógyászatban. A heparin a szulfatált glikózaminoglikánok csoportjába tartozik, mely megtalálható a sejten belül, valamint az extracelluláris mátrixban. Szelektíven kötődik különféle fehérjékhez és patogénekhez, így fontos szerepe van egyes betegségek lefolyásában, többek között a gyulladásban, neurodegenerációban, angiogenezisben, cardiovascularis kórképekben, különféle rákos elváltozásokban és fertőző betegségekben [3, 4].

Kémiai szerkezetét tekintve egy heterogén összetételű lineáris, polianionos poliszacharid, melyet ismétlődő diszacharid egységek alkotnak. Ezek a disza-

charid építőelemek egymáshoz (1→4) glikozidos kötéssel kapcsolódó D-glükózaminból és hexuronsavból épülnek fel. A hexuronsav egység lehet D-glükuronsav, valamint L-iduronsav, melyek előfordulási aránya a molekulában 1:9, illetve lehet 3:7, attól függően, hogy milyen forrásból izolálják. A molekula egyes hidroxil csoportjai szulfát-félészter formában vannak jelen, ami a nagy negatív töltést adja [3, 5–7].

A heparint tartalmazó készítményeket terápiás célra a mai napig sertés-bélnyálkahártyából vagy marhatüdőből izolálják, és nátrium- vagy kalciumsó formájában kerülnek alkalmazásra. Az így kapott molekula az úgynevezett nem frakcionált heparin (unfractionated heparin, UFH), melynek hossza és molekulatömege (5–30 kDa) változó [8]. Hatásmechanizmusát tekintve a heparin jellegzetes pentaszacharid doménje, az úgynevezett DEFGH pentaszacharid rész egy alloszterikus mechanizmuson keresztül kötődik a véralvadásgátló antitrombinhoz (AT) és több mint ezerszeresére képes felgyorsítani annak hatását. Az AT képes gátolni a Xa faktort és a thrombint is külön-külön, létrehozva velük egy inaktív komplexet.

A heparin hosszú láncát alkotó egységek közül a legtöbb közömbös a véralvadásgátló tulajdonság szempontjából, azonban szerepük lehet az allergiás reakciók, mellékhatások kialakításában. Ennek okán az UFH-t irányított fragmentációs eljárásoknak alávetve előállítottak rövidebb láncú, frakcionált, kis molekulatömegű (2–3 kDa) heparinszármazékokat (LMWH). Ide sorolható például a dalteparin, enoxaparin, nadroparin, reviparin. Ezen hatóanyagoknak csökkent a thrombingátló hatása, de nőtt a Xa faktor gátló tulajdonsága, valamint alkalmazási módjukat tekintve lehetővé vált a subcutan adagolás [3, 6–8].



2. ábra Az aktív pentaszacharid rész (2) és a fondaparinux szerkezete (3)



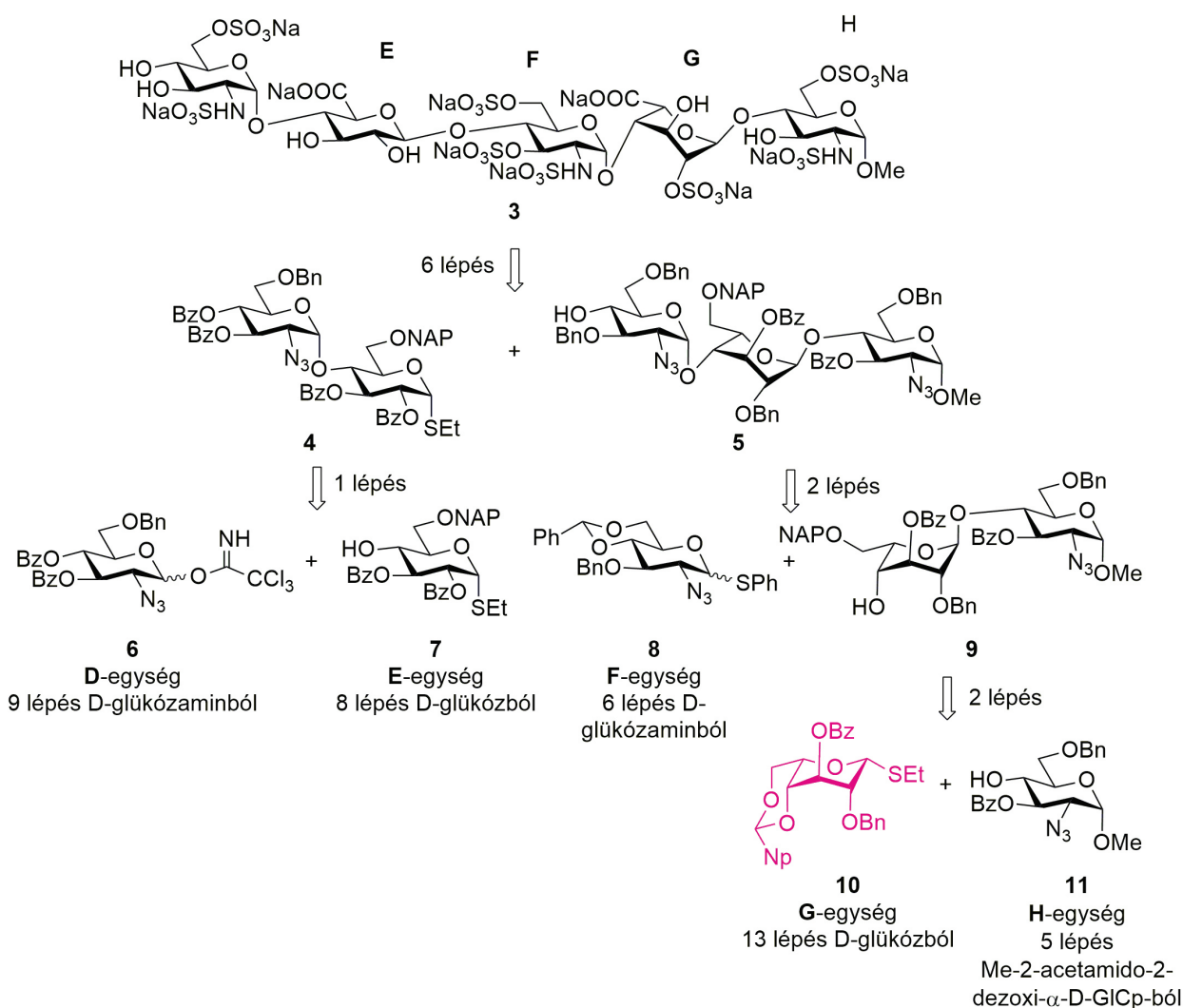
SZINTETIKUS HEPARINANALÓG- SZÁRMAZÉKOK – FONDAPARINUX

Akármennyire is fontos és elterjedt a heparin mint antithrombotikum, alkalmazása során számos probléma adódhat. Mivel a nagy molekulású heparin állati szövetekből izolálják, ezért a készítményekben különböző szennyezők, továbbá más típusú glikózaminoglikánok maradhatnak, amelyek immunválaszt provokálhatnak a betegeknél, ezáltal súlyos mellékhatásokat okozva. Az izolálást pedig mindig egy hosszadalmas tisztítási eljárás követi. Heterogén szerkezetű molekula révén az izolált heparin pontos összetétele nem ismert. Enyhébb vérzési komplikációk mellett súlyos szövődményeket is okozhat, ilyen a heparinindukált thrombocytopenia (HIT) [3, 6, 7].

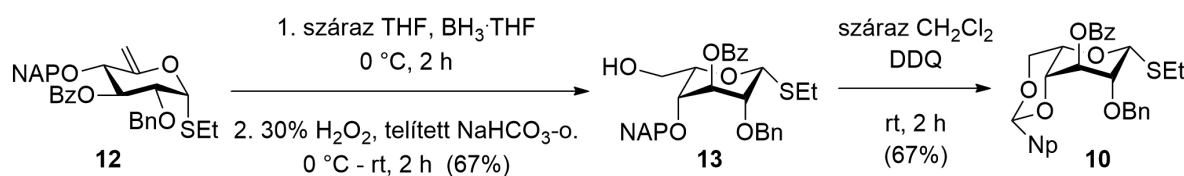
Az említett problémák kiküszöbölése, illetve a vér-
alvadásgátló hatás javítása érdekében további kutatá-

sok vették kezdetüket. Az elvégzett vizsgálatok során azt állapították meg, hogy a vér-
alvadásgátló hatását a DEFGH aktív pentaszacharid (2), (2. ábra) rész a felelős [3, 6, 7, 9]. Ezt követően elkezdődött az aktív pentaszacharid rész szintézisének kutatása, valamint emellett számos egyéb új, szerkezetileg módosított, heparinanalóg-származékot is előállítottak. Ezen kutatásokat, szerkezeti változtatásokat alapul véve végül francia és holland kutatók keze nyomán megszületett a fondaparinux (3), (2. ábra), melynek első szintézise 55 lépésből állt. Az új szintetikus vegyület gyógyszerkészítménnyé való fejlesztése a Sanofi és Organon gyógyszer-
gyárak nevéhez fűződik, és 2001-ben kereskedelmi forgalomba is került Arixtra néven [3, 6, 7].

A fondaparinux egyik előnye, hogy szerkezete és hatáserőssége pontosan ismert. Megjelenésével tovább bővültek a parenteralis antikoaguláns terápia lehetőségei, alternatívaként szolgálhat az LMWH-kkal



3. ábra A kutatócsoportunk által kidolgozott retroszintetikus terv a fondaparinux (3) szintézisére



4. ábra Az L-idóz-tioglikozid donor (10) szintézise

folytatott kezeléseknél vagy azok ellenjavallata esetén. Hatásmechanizmusát tekintve szelektív indirekt Xa faktor gátló. További előnye, hogy alkalmazása során nem alakul ki heparinindukált thrombocytopenia (HIT). A fondaparinux *subcutan* (sc.) adagolást tesz lehetővé, valamint alkalmazása közben nem szükséges monitorozni a hatását. Ilyen adagolásmód mellett a hasznosulása közel 100%, és már napi 2,5 mg hatóanyag elegendő az antikoaguláns hatás kialakulásához. Azonban körütekintést igényel alkalmazása, ugyanis nincs ellene elfogadott antidotum [3, 6, 8].

Habár a fondaparinuxnak ismert a pontos szerkezete, legnagyobb hátránya, hogy szintézise bonyolult, soklépéses és költséges. Előállításában kihívást jelent a regio- és sztereoszzelektív glikozilezési reakciók kivitelezése a glükózamin, glükuronsav és iduronsav alegységek között, valamint további nehézség az -OSO₃- és -NHSO₃-csoportok regioszelektív bevitele is. Problematikus továbbá az L-idóz építőelem hatékony előállítása is, mivel ezen egység alapanyaga természetes forrásból nem nyerhető ki [10].

SAJÁT EREDMÉNYEK

Kutatómunkánk céljával a véralvadásgátló, szintetikus heparinanalóg pentaszacharid, a fondaparinux új és rövidebb, ezáltal gazdaságosabb, szintézisét tűztük ki. A 3. ábrán látható a célvegyület retroszintetikus terve.

Ahogy a 3. ábrán látható, a védett fondaparinux előállításához három kereskedelmi forgalomban kapható monoszacharidra (D-glükóz, D-glükózamin-hidroklorid és metil-2-acetamido-2-dezoxi- α -D-glükopiranozid) volt szükségünk. Ezen vegyületek megfelelő formába alakítását követően a DE diszacharid és FGH triszacharid szintézisét terveztük megvalósítani. A DE egység szintéziséhez a 6-os triklóracetimidát donorral glikozileztük az E-tioglikozid akceptort (7). A GH diszacharid (9) szintézisét az ortogonálisan védett L-idóz (10) és D-glükózamin (11) származékokból terveztük kivitelezni. A védett FGH triszacharid az F-monoszacharid donor (8) és a GH diszacharid akceptor (9) kapcsolásával előállítható.

A célvegyület (3) szintéziséhez a védett pentaszacharidot a DE diszacharid donor (4) és az FGH triszacharid akceptor (5) [2+3] kapcsolási reakciójával terveztük előállítani, melyet további 5 lépésben kívántuk végtermékké alakítani. Az általunk tervezett szintézisút 39 lépésből áll, ami jelenleg az irodalomból eddig ismert módszerek közül a legrövidebb útvonal. Ezen a szintézisútvonalon belül az én feladatom a pentaszacharid G és H építőelemének, valamint a védett FGH triszacharidnak a szintézise volt.

A kutatásunk közérthetősége, szabadalmi és a cikk terjedelmi korlátai miatt a munkából csak azokat a mozzanatokat szeretnénk kiemelni, melyek újdonságnak számítanak, valamint nagymértékben egyszerűsítik és költséghatékonyá teszik a pentaszacharid előállítását. Ezeket az irodalomból már ismert korábbi stratégiákkal összehasonlítva is szemléltetni szeretnénk. Ahogy már fent említettem mindösszesen 3 kiindulási anyaggal dolgoztunk, melyek kereskedelmi forgalomban is beszerezhetőek. Ezen cukormolekulák reakciói azért körülményesek, mert több, közel azonos reaktivitású hidroxilcsoporttal rendelkeznek. Annak érdekében, hogy csak a megfelelő pozíciójú -OH csoporton menjen végbe a kívánt reakció nagyon fontos a megfelelő védőcsoport stratégia alkalmazása. Munkánk folyamán törekedtünk minél egyszerűbb szerkezetű és kevesebb fajta csoport alkalmazására. Azokat a hidroxilcsoportokat, melyek a végtermékben szulfát-észter csoportok lesznek benzil-éterként védtük. A célvegyületben a tervezett szabad -OH-kat benzoát-észterre, az amino-csoportokat pedig azid formába alakítottuk szintézisünk alatt. Korábbi tapasztalatokból kiindulva mi pentaszacharid szinten tervezzük az uronsav funkció kialakítását az E- és G-egységen [3, 7]. Ehhez ezen cukorrészek C-6 helyzetű hidroxilcsoportjait (2-naftil)metil-éterként védtük, mivel az szelektíven eltávolítható a benzil-éterek, valamint a többi védőcsoport lehasadása nélkül. Ciklikus-arilmetilén acetál (benzilidén-acetál, (2-naftil)metilidén-acetál) védőcsoportokat használtunk a glikozil-donorként alkalmazott monoszacharid egységeken, mivel azok egyidejűleg 2-OH csoport védelmére alkalmasak, és szelektíven felsza-



badítható az egyik hidroxilcsoport. Így a védett pentaszacharidon összesen négyféle, a teljes szintézis során hétfajta (acetyl, benzoil, benzil-éter, (2-naftil) metil-éter, azido-csoport, benzilidén-acetál, (2-naftil) metilidén-acetál) védőcsoportot használtunk. Glikozil donorokként tioglikozid, valamint triklór-acetimidát származékokat alkalmaztunk. Már ezek az általunk végzett apróbb változtatások is nagymértékben rövidítették a szintetikus lépések számát, csökkentve így az előállítás költségét. Mind a kiindulási anyagok számát, mind a védőcsoportok fajtáját és mennyiségét tekintve szintézisutunk lényegesen egyszerűbbnek bizonyult, mint például a Li és munkatársai által 2014-ben kidolgozott stratégia. Az ő módszerükkel a fondaparinuxot 61 lépésben tudták előállítani. Kiindulási anyagként D-glükózamin-hidrokloridot, D-glükált, diaceton-glükózt és D-glükózt használtak. Ők a szintézis során kilencféle (klóracetyl, acetyl, (9-fluorenil)metil karbonát, azido, benzil-éter, benzoil, benzilidén-acetál, terc-butyl-dimethylsilyl-éter, metil-észter) védőcsoportot vittek be a molekulákra. Ezek közül a védett pentaszacharidjuk acetyl, benzoil, benzil, metil-észter, valamint azidocsoportokat tartalmazott. Glikozil donorokként tioglikozidokat, triklóracetimidát származékokat, illetve glikozil-bromidot használtak.

Látható, hogy vannak átfedések, mind a kiindulási anyagok, mind a védőcsoport stratégiák között az irodalomból ismert módszerek miatt. Ugyanakkor jelentős különbség, hogy ők [3+2] blokk szintézissel építették fel a védett pentaszacharidot, valamint monoszacharid szinten alakították ki az E-és G építőelemen az uronsav funkciót. Ezen kívül míg mi az L-időz építőelemet D-glükózból kiindulva szintetizáltuk, ők diaceton-glükózt alkalmaztak a G-egység előállítására [11]. *Supriya Dey* és munkatársai is foglalkoztak a szintézisút optimalizálásával és 2020-ban publikálták a fondaparinux totál szintézisét. Ők a védett pentaszacharidot [1+2+2] szintézisstratégiával, egy programozható edényszintézissel építették fel. Kiindulási anyagokként D-glükózamin-hidrokloridot, diaceton-glükózt és metil- α -D-glükopiranozidot használtak. Hozzánk hasonlóan tioglikozid-és triklór-acetimidát donorokat alkalmaztak, a karboxil funkciós csoportokat, pedig diszacharid szinten alakították ki. Akár a Li-csoport, ők is diaceton-glükózból állították elő az időz egységet. Munkájuk során olyan védett pentaszacharidot szintetizáltak, mely acetyl, benzoil, terc-butyl-difenilsilyl-éter, benzil-éter, metil-észter, illetve azido védőcsoportot

tartalmazott. A teljes szintézis során ez (2-naftil)metil-éter, illetve benzilidén-acetál védőcsoportokkal egészült ki. A cikkben ők a leghosszabb lineáris útvonal lépésszámát, illetve összhozamát adták meg, mely 22 lépés és 4,2% volt. Azonban ez csak az egymást követő lépések számára vonatkozik, ebben nincsenek benne az egyes elágazó részek az előállítás során, valamint az építőegységek szintézisét sem részletezik az írásban, így nem derül ki, azokat pontosan hány lépésben állították elő [10]. A mi totál szintézisünk összesen, minden elágazó résszel, és minden építőelem előállításával együtt áll 39 lépésből az említett kiindulási anyagokból, melyből 27 lépésre volt szükség az FGH triszacharid létrehozására.

Jelentős egyszerűsítést tudtunk elérni a legbonyolultabb G monoszacharid egység (10), az L-időz rész előállításánál. Ezen vegyület szintézise során C-5-epimerizációval hajtottuk végre a D-glükó $\rightarrow$ L-ido átalakítást. Korábban a kutatócsoport munkatársai továbbfejlesztették az irodalomban már ismert C-5 epimerizációs reakciót annak érdekében, hogy hatékonyabban tudjanak L-idozil-tioglikozidokat szintetizálni [12–16]. A reakció alappillére a megfelelően védett szénhidrátszármazékokból szintetizált hex-5-enopiranozidok diasztereoselektív hidrobórlása és oxidációja.

ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk során sikeresen elő tudtuk állítani a G és H monoszacharid építőelemeket grammos mennyiségben. A G egység szintézisének D-glükóz-peracetátból kiindulva, 13 lépésben tudtuk előállítani a tervezett L-időz donort 7,6%-os összhozammal. A H-egységet pedig a kereskedelmi forgalomban kapható N-acetyl-glükózamin származékból kiindulva szintetizáltuk 5 lépésben, 39% összhozammal.

A szükséges monoszacharidok előállítását követően a G donor molekulával glikozileztük a H akceptort, ami először közepes hozammal eredményezte a GH diszacharidot, ezenkívül több melléktermék is keletkezett. A hozam javítása és a melléktermékek képződésének elkerülése érdekében megismételtük a reakciót, módosítva a reakciókörülményeket. Így jelentősen javult a tervezett diszacharid hozama és visszaszorítottuk a melléktermékek képződését is. A GH diszacharidot ezt követően sikeresen akceptor formába alakítottuk regioszelektív gyűrűnyitási reakcióban. Végül az így képződött diszacharidot glikozileztük az F monoszacharid donorral, melynek so-

rán sztereoszelektív módon sikerült előállítani a tervezett α -(1-4) kötést tartalmazó FGH triszacharid egységet. Ez a reakció azonban a továbbiakban még optimalizálásra szorul. Az eredmények alapján elmondható, hogy sikeresen előállítottuk a fondaparinux FGH triszacharid alegységét, melyet 27 lépésben valósítottunk meg. Nagymértékben hozzájárulva ezzel a kutatócsoport kitűzött céljához: a fondaparinux új és hatékony szintéziséhez.

Irodalom

1. <https://www.pharmindex-online.hu/termekek/arixtra-25-mg05-ml-oldatos-injekcio-eloretoltott-fecskendoben-16209> Letöltve: 2024.01.06. — 2. Eikelboom J. W., and Weitz J. I.: New Anticoagulants, *Circulation*, (2010), 121, (13), 1523–1532. — 3. Herczeg M.: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analagonjainak előállítása. Egyetemi doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, Debrecen (2011) — 4. Gandhi N. S., Mancera R. L.: Heparin/heparan sulphate-based drugs. *Drug Discov. Today*, (2010), 15, (23–24), 1058–1069. — 5. Fonyó A.: Élettan gyógyszerészek részére, *Medicina*, Budapest (2015), pp. 315–324. — 6. Demeter F.: Potenciálisan véralvadásgátló heparinanalóg oligoszacharidok szintézise. Egyetemi doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, Debrecen, (2021) — 7. Mező, E.: Véralvadásgátló hatású pentaszacharidok moduláris szintézise. Egyetemi doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, Debrecen, (2015) — 8. Gyires K., Früst Zs., Ferdinandy P.: *Farmakológia és Klinikai Farmakológia*, Medicina, Budapest (2020), pp. 537–563. — 9. van Boeckel C. A. A., Petitou M.: The Unique Antithrombin III Binding Domain of Heparin: A Lead to New Synthetic Antithrombotics, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (1993), 32 (12), 1671–1690. — 10. Dey S., Lo H.-J., and Wong C.-H.: Programmable One-Pot synthesis of Heparin pentasaccharide fondaparinux, *Org. Lett.*, (2020), 22, (12), 4638–4642. — 11. Li T., Ye H., Cao X., Wang J., Liu Y., Zhou L., Wang P.: Total Synthesis of Anticoagulant Pentasaccharide Fondaparinux, *ChemMedChem*, (2014), 9 (5), 1071–1080. — 12. Herczeg M., Demeter F., Balogh T., Kelemen V., and Borbás A.: Rapid Synthesis of L-Idosyl Glycosyl Donors from α -Thioglucosides for the Preparation of Heparin Disaccharides, *Eur. J. Org. Chem.*, (2018), 2018(25), 3312–3316. — 13. Demeter F., Bényei A., Borbás A., Herczeg M.: Synthesis of the Three Most Expensive L-Hexose Thioglycosides from D-Glucose, *Synthesis*, (2023), 54, DOI: 10.1055/s-0042-1751394 — 14. Ikegami S., Takahashi H., Miyama N., and Mitsuzuka H.: Synthesis of L-Pyranosides from 5-Enopyranosides by Diastereoselective Hydroboration/Oxidation, *Synthesis*, (2004), 2004, (18), 2991–2994. — 15. Łopatkiewicz G. and Mlynarski J.: Synthesis of L-Pyranosides by Hydroboration of Hex-5-enopyranosides Revisited, *J. Org. Chem.*, (2016), 81, (17), 7545–7556. — 16. Rochepeau-Jobron L., Jacquinet J.-C.: Diastereoselective hydroboration of substituted exo-glucals revisited. A convenient route for the preparation of L-iduronic acid derivatives, *Carbohydr. Res.*, (1997), 303, (4), 395–406.

¹Szolnok, Szent István Patika; 5000 Szolnok, Versegly út 5.

²Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészeti Kémia Tanszék

Levelező szerző: katavirag1999@gmail.com

Csupor Dezső

NAD⁺, NR: két „divatos” molekula, és ami mögöttük van

Napjaink felkapott étrend-kiegészítői a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺) és az nikotinamid-ribozid (NR). Állatkísérletekben számos kedvező tulajdonságukat megfigyelték már. Van-e ezek között olyan, ami humán felhasználás esetén is megállja a helyét? A cikk az eddig rendelkezésre álló bizonyítékokat veszi sorra.

Kulcsszavak: NAD⁺, NR, étrend-kiegészítő, biológiai öregedés

NAD⁺, NR: two “fashionable” molecules and what’s behind them

Today’s hot food-supplements are NAD⁺ and NR. A number of beneficial properties have been observed in animal studies. Are any of them stand the test of time in human use? This article reviews the evidence available to date.

Keywords: NAD⁺, NR, food supplement, biological aging

Időről időre kiemelkedik egy-egy molekula a habok közül az étrend-kiegészítők hullámzó tengerén, amely magára vonja a permanens csodavárás állapotában lévő fogyasztók figyelmét. Az elmúlt néhány évben a C-vitamin, a D-vitamin és a CBD kapcsán fogalmazódott meg a legtöbb várakozás – most pedig úgy tűnik, hogy a NAD⁺ és az NR került sokak érdeklődésének fókuszába.

De mi is a pontosan a NAD⁺ és NR, és vajon miért van ekkora felhajtás ezek körül? Utóbbira a magyarázat egyszerű: az élet, a fiatalság meghosszabbításával kapcsolatosak, s az ilyen dolgok általában sokak – köztük a befektetők – érdeklődését is megmozgatják. Az első kérdésre is egyszerű a válasz: a NAD⁺ az a nikotinamid-adenin-dinukleotid, az NR pedig a nikotinamid-ribozid. Valószínűleg ez a válasz keveseket elégít ki, így kénytelenek leszünk mélyebben belemenni – előre is elnézést kérek, kicsit bonyolult lesz...

MIRE JÓ A NAD⁺?

A NAD⁺ egy koenzim, egy olyan anyag, amely a szervezet lebontó folyamatait lehetővé tevő enzimek működését segíti. Működése közben redukálódik, így keletkezik a NADH (ami később visszalakul NAD⁺-dá). A NAD⁺ katalizálja a foszforiláció folyamatát a mitokondriumokban, amelynek során az adenosin-difoszfát (ADP) adenosin-trifoszfáttá (ATP), a sejtek fő energiaforrásává alakul. NAD nélkül az emberi szervezet nem lenne képes működni. Nem véletlen, hogy a NAD⁺ képződéséhez szükséges niacint vitaminnak tekintik (B₃-vitamin), ezt ugyanis az emberi

szervezet nem képes előállítani a szükséges mennyiségben [1].

Az utóbbi években számos olyan kutatási eredményt tettek közzé, amelyek szerint a NAD⁺ szintje a szervezetben az életkor előrehaladtával csökken, és a NAD⁺-anyagcsere romlása számos, idős korban gyakoribb betegség, köztük a metabolikus (például cukorbetegség) és neurodegeneratív (például Alzheimer-kór) és különböző rákos megbetegedések növekvő kockázatával összefügg. Elméletileg a NAD⁺-szint emelése – beleértve a NAD-prekurzorokkal való étrend-kiegészítést – jótékony hatást fejthet ki az öregedéssel összefüggő betegségek kockázatára és súlyosságára. Számos tanulmány kimutatta, hogy a NAD-anyagcsere befolyásolása (a NAD⁺-szint növelése) meghosszabbíthatja az élettartamot – igaz, nem emberekben, hanem különböző állatkísérletes modellekben. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a NAD-anyagcsere fontos szerepet játszik az öregedésben és a hosszú életben, ezért a NAD-szint „meghekkélése”, növelése elsődleges célnak tűnik.

A NAD⁺-szint jelentőségét több mint száz éve felismerték. Rájöttek, hogy a régóta ismert, pellagra nevű betegség oka valamilyen tápanyag hiánya – s ebben a felismerésben döntő szerepe volt *Goldberger József* magyar származású orvosnak, akit ezért többször jelöltek Nobel-díjra. A következő, áttörést jelentő felfedezés az volt, hogy a pellagra kezelhető nikotinsavval (NA) és nikotinamiddal (NAM). E két vegyületet összefoglaló néven niacinnak is nevezik (más néven B₃-vitamin). A biokémiai kutatások világossá tették, hogy a niacin a NAD⁺ koncentrációjára hatva fejti ki hatását [2, 3].



Csopor 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.

SZÍNRE LÉP AZ NR

Több évtizeddel később, a 2000-es évek elején felderítettek egy újabb anyagsereutat, amelynek kiindulópontja az NR, s amely szintén a NAD⁺-szint emelkedéséhez vezet. Az NR egyébként az 1940-es évek óta ismert vegyület. Már akkor megfigyelték, hogy bizonyos baktériumok szaporodását jobban támogatja, mint az NA vagy az NAM, de az emberi szervezetre kifejtett hatását csak az elmúlt 10-15 évben kezdték intenzíven kutatni (1. ábra).

Az NR jelentőségeit a NAD⁺-kutatások eredményei értékelték fel igazán. Bár *Hans von Euler-Chelpin* Nobel-díjas enzimkutató már 1930-ban úgy nyilatkozott, hogy „a kozimáz (a NAD⁺ akkori neve) az egyik legelterjedtebb és biológiailag legfontosabb aktivátor a növény- és állatvilágban”, a NAD⁺ szintjének emelése a 2010-es évek kutatásainak fényében tűnt vonzó célnak. Arra is rájöttek, hogy a NAD⁺, azon túl, hogy betölti alapvető szerepét (különbféle lebontó folyamatok katalizálása), a szervezet sejtjeinek egymással való kommunikációjában is fontos szerepet játszik. Mivel a NAD⁺ szintje az életkor előrehaladtával csökken (mely időszakban számos betegség előfordulási gyakorisága nő), logikusnak tűnhet: a NAD⁺ szintjének emelése elméletileg számos előnnyel járhat.

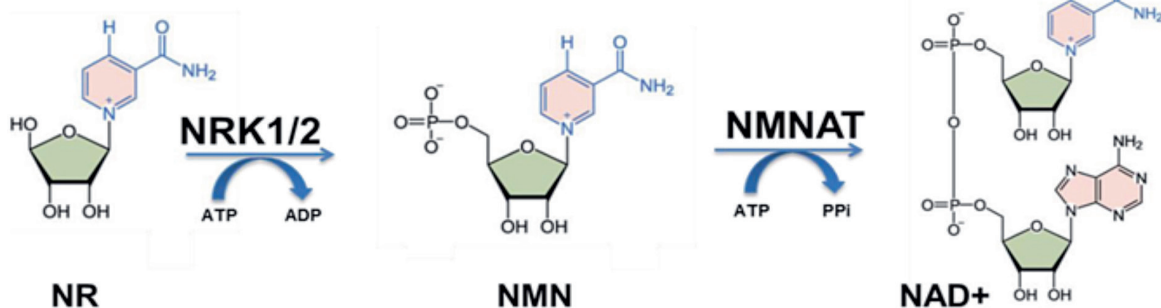
Mindezek után érthető, hogy a NAD⁺-szint emelése kívánatos célnak tűnik. Az első állatkísérletek csak tovább tüzelték a reményeket: egy 2016-os, sokat idézett cikk szerzői kimutatták, hogy a NAD⁺-termelés fokozásával meghosszabbítható a *Caenorhabditis elegans* talajféreg élettartama. Ugyanezen az állaton azt is megfigyelték, hogy bizonyos neurodegeneratív és korai öregedéssel járó folyamatok a sejtek energiatermelő szervecskéjének, a mitokondriumnak az alulműködésével függnek össze – s ez az alulműködés a NAD⁺-termelés fokozásával javítható. A NAD⁺ „tuningolásával” a DNS-javító mechanizmusok is tá-

mogathatóak – ez pedig azért fontos, mert időskorban a sejtosztódás során a DNS-másolásba hibák csúsznak, ami betegségek kialakulásához vezethet. Egereken kimutatták, hogy a NAD⁺-szint emelésével mérsékelhető a kognitív teljesítmény kísérletesen előidézett romlása. Ezek a kedvező hatások részben azal magyarázhatóak, hogy a NAD⁺-szint emelkedésével javul az úgynevezett mitofágia hatékonysága – ez az a folyamat, amely során a károsodott, rosszul működő mitokondriumokat a sejtek megsemmisítik. Ha a mitofágiába zavar csúszik, felszaporodnak a rosszul működő mitokondriumokat tartalmazó sejtek, ami számos betegség kockázatát növelheti. Az elméleti előnyöket igazolta az a számos kísérlet, amelyekben a NAD⁺-szint emelésével javítani, lassítani lehetett olyan folyamatokat, amelyek az izomsorvadással, látásromlással, cukorbetegséggel, daganatos betegségekkel és még egy sor egyéb betegséggel függnek össze. Fontos megjegyezni: ezek laboratóriumi kísérletek, s nem pedig emberek részvételével végzett klinikai kutatások voltak.

És itt jön képbe az NR: a fönt röviden bemutatott kísérletekben a NAD⁺ szintjét leggyakrabban NR adagolásával emelték. Az NR ráadásul elég biztonságosnak is tűnt: egereken napi 400 mg/testtömegkilogramm (vagy patkányokon 300 mg/kg) adagban 6 héten át adagolva nem okozott semmilyen tünetet. Az első humán kipróbálásra 2016-ban került sor, s ennek során 100–1000 mg egyszeri adagok elfogyasztása esetén nem tapasztaltak mellékhatásokat. Ráadásul azt is kimutatták: minél nagyobb dózisban adták be az NR-t, annál jobban emelkedett a NAD⁺ szintje.

KLINIKAILAG MÉG NEM BIZONYÍTOTT

Az NR első humán kipróbálása óta eltelt hét évben számos klinikai vizsgálatot végeztek az NR-rel. Az elévzett vizsgálatok közül sok a biztonságosságot vizsgálta, általában kevés és egészséges résztvevővel. A biztonságossággal kapcsolatos tanulmányok (legalábbis rövid távon) pozitív eredménnyel jártak, s még napi 3000 mg NR esetén sem mutatták ki a mellékhatások gyakoriságának növekedését. A hatásosságot tekintve az NR egyetlen, reprodukálható és kedvező hatása a humán vizsgálatokban a gyulladássos markerek csökkenése volt a vérben. Ez fontos megfigyelés, azonban ebből nem következik automatikusan semmilyen gyógyhatás, s az életet meghosszabbító hatás sem.



1. ábra A nikotinamid-ribozidot (NR) az emberi szervezetben a nikotinamid-ribozid-kináz (NRK1/2) metabolizálja nikotinamid-mononukleotiddá (NMN), majd az NMN-adenililtranszferáz (NMNAT) segítségével NAD⁺-dá alakul. Forrás: Journal of Molecular Endocrinology 61, 3; 10.1530/JME-18-0085

Ezenkívül azt is reprodukálhatóan igazolták, hogy az NR fogyasztása növeli a NAD⁺ mennyiségét a teljes vérben és az agyban, azonban az izomszövetben a NAD⁺-szint emelkedését nem sikerült kimutatni. Azt sem tudták igazolni, hogy az NR-szedés javítaná a mitokondriumok működését az izomsejtekben, igaz, ennek az is lehet az oka, hogy a vizsgálatokat egészséges résztvevőkkel végezték. Az NR lehetséges kedvező hatásait jelenleg is intenzíven kutatják számos krónikus (például magas vérnyomás, krónikus vesebetegség) vagy gyógyíthatatlan betegségben (például amyotrophiás lateralsclerosis, Parkinson-kór), azonban hatásossága jelenleg egyetlen betegségben sem megfelelően alátámasztott. Megfiatalító, életet meghosszabbító hatásairól még kevesebbet tudunk.

DE BIZTONSÁGOS-E?

Az NR biztonságosságát az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság is vizsgálta. 2019-ben közzétett állásfoglalásuk szerint az NR-t napi legfeljebb 300 mg-os dózisban biztonságosnak találták egészséges felnőttek esetén. Ez több százszorosa annak a mennyiségnek, amit a táplálékkal magunkhoz veszünk (a tehéntej nyomnyi mennyiségű NR-t tartalmaz, ez adja a természetes bevitel zömét). A 300 mg viszont nem sok, ha figyelembe vesszük, hogy ez a mennyiség mintegy 126 mg nikotinammal ekvivalens (ha B₃-vitamin-forrásnak tekintjük), s a nikotinamid felső biztonságos dózisa napi 900 mg [4].

A szívárványos égbolton 2022-ben jelent meg egy sötét felhő: egy állatkísérletben kimutatták, hogy az NR adagolása növelte az emlődaganatok és agyi áttétek kialakulásának kockázatát. Ez összefügghet azzal, hogy a daganatsejtekben az NR nagyobb koncentrá-

cióban halmozódik fel, mint az egészséges sejtekben. Más vizsgálatok ugyanakkor azt mutatták ki, hogy az NR adagolása daganatellenes hatású volt májdaganat esetén. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján lehetetlen „ítéletet mondani” az NR potenciális rákkeltő hatásáról – egy-egy pró és kontra állatkísérlet nem dönt el semmit. Arra mindenesetre felhívja a figyelmet, hogy a túlzott és kritikátlan lelkesedés akár veszélyes is lehet. Ahogy a D-vitaminról is kiderült, hogy csontokra kifejtett vitaminhatásán túl számos egyéb hatása is van az emberi szervezetben, úgy az NR-t sem tekinthetjük „csak” B₃-vitaminnak. A kutatási irányokat vizsgálva nem is a B₃-vitamin-pótlás a fő cél. Ha pedig vannak egyéb hatások is (márpedig vannak), akkor nem zárható ki az, hogy ezek között nemkívánatos hatások is létezhetnek. *Paracelsus* örökérvényű mondása szerint: „Sola dosis facit venenum” – a dózis teszi a mérget (azaz egy szer haszna vagy kára döntően függ annak adagjától), ezért az NR esetén is jó lenne tudni: hosszú távon mi az a dózis, amely több haszonnal jár, mint kockázattal. S persze azt is tudnunk kellene, hogy pontosan mik azok a kedvező hatások, amelyek elérése érdekében szedni érdemes ezt az anyagot.

Irodalom

1. Yaku, K., Okabe, K., & Nakagawa, T. (2018). NAD metabolism: Implications in aging and longevity. *Ageing research reviews*, 47, 1–17. – 2. Bieganski, P., & Brenner, C. (2004). Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD⁺ in fungi and humans. *Cell*, 117(4), 495–502. – 3. Verdin E. (2015). NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science* (New York, N.Y.), 350(6265), 1208–1213. – 4. Damgaard, M. V., & Treebak, J. T. (2023). What is really known about the effects of nicotinamide riboside supplementation in humans. *Science advances*, 9(29), eadi4862.

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet,
6725 Szeged, Szikra utca 8.

Budai Marianna, Varga László

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által 2023-ban törzskönyvezett új gyógyszerek. 2. rész

Az EMA által törzskönyvezett új gyógyszerek védjegyzett neve mögött egy csúcsára állított fekete háromszög található. „Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását.” Ez figyelmeztetés és felhívás is egyben a gyógyszert elrendelő orvos, az expedáló gyógyszerész és a beteg számára is. Részletesen lásd keretes írásunkat [1].

Az EMA tavaly törzskönyvezett gyógyszereinek bemutatását folytassuk az akut myeloid leukaemia (AML) gyógyszereivel, ezek közül is olyanokkal, amelyek a különösen rossz prognózisú betegek kezelésére nyújtanak új alternatívát (**I. táblázat**) [2].

TIBSOVO (IVOZIDENIB)

A **Tibsovo** azacitidinnel kombinációban olyan, izocitrát-dehidrogenáz-1 (IDH1) R132 mutációval rendelkező újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik standard indukciós kemoterápiára nem alkalmasak. Továbbá, a Tibsovo monoterápiaként olyan, IDH1 R132 mutációval rendelkező, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus cholangiocarcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban legalább egy első vonalbeli szisztémás terápiát kaptak. A mutáns IDH1 az alfa-ketoglutarátot (α -KG) 2-hidroxi-glutaráttá (2-HG) alakítja, amely blokkolja a sejtdifferenciálódást és elősegíti a daganatképződést mind hematológiai, mind nem hematológiai rosszindulatú daganatokban. Az ivozidenib a mutáns IDH1 enzim inhibitora.

Akut myeloid leukaemia esetén a Tibsovo-kezelés átlagosan 24 hónapos túlélést eredményezett, míg a placebokezelés 8 hónapot. Cholangiocarcinoma esetén a Tibsovo-kezelteknél a progressziómentes túlélés átlagosan 2,7 hónap volt, míg a teljes túlélés 10,3 hónap, szemben a placebokezelteknél tapasztalt 1,4, illetve 7,5 hónapokkal. A Tibsovo ritka betegségek elleni gyógyszernek minősül („orphan drug”) [3].

VANFLYTA (KVIRZATINIB)

A **Vanflyta** újonnan diagnosztizált, FLT3-ITD-pozitív akut myeloid leukaemiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott standard citarabin és

antraciklin indukciós kemoterápiával és standard citarabin konszolidációs kemoterápiával kombinációban, majd fenntartó kezelésként önmagában alkalmazva. A kvizartinib a fehérvérsejtek osztódásában és növekedésében szerepet játszó FLT3 tirozinkináz hatását blokkolja. Vizsgálati eredmények alapján három éven át tartó Vanflyta-kezelést követően a betegek 50%-a életben volt, szemben a placebokezelésben részesülőknél tapasztalt 41%-kal. A Vanflytához köthető súlyos mellékhatások közül kiemelhető a neutropenia, amely a kezelték több mint 10%-át érintheti.

Vafseo (vadadusztát)

A Vafseo (vadadusztát) krónikus vesebetegséghez társuló, tünetekkel járó anaemia kezelésére javallott krónikus fenntartó dialízisben részesülő felnőtteknél. A gyártó Akebia szándékai szerint ebben a betegcsoportban ez a hatóanyag lesz az orális kezelés aranystandardja. A vadadusztát egy hypoxia-indukált faktor prolil-hidroxiláz-inhibitor, amely növeli a hypoxia-indukált faktor szintjét a sejtekben, ezáltal serkenti az endogén eritropoetin (EPO) termelődését, fokozza a vasmobilizációt, valamint a vörösvértest-termelést, ami a hemoglobinszint fokozatos ütemű emelkedését eredményezi. Hatásosságát és biztonságosságát a darbepoetin-alfával összehasonlítva tanulmányozták két, világszerte végzett, többközpontú, randomizált, aktív kontrolllos, noninferioritási, nyílt elrendezésű vizsgálatokban, dialízisre szoruló betegek bevonásával. A vizsgálatok igazolták a noninferioritást a parentális készítményhez viszonyítva.

SPEXOTRAS (TRAMETINIB-DIMETIL-SULFOXID)

A **Spexotras**, dabrafenibbel (lásd Finlee), alacsony grádusú gliomában szenvedő, BRAF V600E-mutá-



cióval rendelkező, szisztémás kezelést igénylő, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott. Továbbá dabrafenibbel kombinációban, magas grádusú gliomában szenvedő, BRAF V600E-mutációval rendelkező, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott, akik korábban legalább egy radioterápiás és/vagy kemoterápiás kezelésben részesültek. Az alacsony grádusú gliomák olyan agydaganatok, amelyek az agyban lévő idegsejteket támogató és tápláló gliasejtekből erednek. Alacsony grádusú glioma tünetei a fejfájás, személyiségváltozás, járási nehézségek, egyensúlyzavar, fizikai gyengeség, különösen, ha csak a test egyik oldala érintett.

A trametinib egy mitogénaktivált extracelluláris szignál-szabályozott kináz 1 (MEK1-), és MEK2-aktiváció-, valamint kinázaktivitás-gátló hatóanyag. A Spexotras ritka betegségek elleni gyógyszernek minősül („orphan drug”).

FINLEE (DABRAFENIB)

A **Finlee**, trametinibbel (lásd Spexotras) kombinációban, alacsony grádusú gliomában szenvedő, BRAF V600E-mutációval rendelkező, szisztémás kezelést igénylő, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott. Magas grádusú gliomában is alkalmazható, BRAF V600E-mutációval rendelkező, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére, akik korábban legalább egy radioterápiás és/vagy kemoterápiás kezelésben részesültek. A BRAF onkogén mutációi (közülük a leggyakoribb a V600E) a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli út konstitutív aktiválódásához vezetnek. A Finlee hatóanyaga, a dabrafenib, egy RAF-kináz-gátló. Alacsony grádusú gliomában a Finlee-kezelés 47%-os válaszrátát eredményezett, szemben a karboplatin, illetve ciszplatin esetén elért 11%-kal. Magas grádusú gliomában a gyermekek 56%-a adott komplett vagy parciális választ a kezelésre, amely átlagosan 22 hónapon keresztül fennmaradt. A Finlee ritka betegségek elleni gyógyszernek minősül („orphan drug”).

PEDMARQSI (NÁTRIUM-TIOSZULFÁT)

A **Pedmarqsi**-infúzió alkalmazása a ciszplatinnal végzett kemoterápia által kiváltott ototoxicitás megelőzésére, 1 hónapos és kevesebb mint 18 éves kor közötti, lokalizált, nem metasztatikus, szolid tumorban szenvedő betegek számára javallott. A nátrium-

tioszulfát ototoxicitással szemben kifejtett védelmi mechanizmusa nem teljesen ismert, de magában foglalhatja az endogén antioxidánsok szintjének növelését, az oxidatív stressz gátlását, valamint a ciszplatin és a nátrium-tioszulfát közötti – inaktív platinavegyületek képződéséhez vezető – kölcsönhatást.

YORVIPATH (PALOPEGTERIPARATIDE)

A **Yorvipath** krónikus hypoparathyreosisban szenvedő felnőttek parathormon- (PTH-) pótló kezelésére javallott. Az alkalmazás megkezdése előtt a beteget aktív D-vitamin- és kalciumpótló kezelésben kell részesíteni. Az endogén parathormon (PTH) egy 84 aminosavból álló polipeptid, amelyet a mellékpajzsmirigy termel. A PTH sejtfelszínen jelen lévő parathormon-receptorokon keresztül fejti ki hatását. A PTH1R aktiválása stimulálja a csontátépülést („turnover”), a renalis kalciumreabszorpciót és foszfát kiválasztást, továbbá elősegíti az aktív D-vitamin szintézisét. A palopegteriparatid egy előgyógyszer (prodrug), mely saját fejlesztésű TransCon Linkerrel metoxi-polietilén-glikol (mPEG) hordozóanyaggá konjugált PTH(1–34)-et tartalmaz, ami a peptidhormon első 34 aminosava. A PTH(1–34) és fő metabolitja, a PTH(1–33) hasonló affinitással és aktivitással rendelkezik a PTH1R-hez mint az endogén PTH. Normál fiziológiai körülmények között a PTH kontrollált módon a palopegteriparatidból hasad ki, állandó szisztémás aktív PTH-expozíciót biztosítva. A Yorvipath dózisajánlása a PTH(1–34) mikrogrammban megadott mennyiségére vonatkozik. A dózist a szérumszintje alapján egyénre kell szabni. Az optimális dózis a titrálást követően a hypocalcaemia megelőzéséhez szükséges legkisebb dózis. Ez az a dózis, amely a szérumszintjét a normáltartományon belül tartja anélkül, hogy aktív D-vitaminra vagy kalciumkiegészítésre lenne szükség a lakosság számára javasolt táplálékkiegészítőknél túl (általában kevesebb mint napi 600 mg).

ELUCIREM ÉS VUEWAY (GADOPIKLENOL)

Az **Elucirem** és a **Vueway** MRI kontrasztanyagok, kizárólag diagnosztikai célra alkalmazhatóak. Felnőtteknél és 2 évesnél idősebb gyermekeknél vagy serdülőknél javallott a kontrasztanyaggal erősített mágneses rezonanciás képalkotás (magnetic resonance imaging, MRI) során, a vér-agy gát zavarásával és/vagy



I. táblázat Terápiás területek gyógyszerei

Védjegyzett név	Gyártó	Hatóanyag	Terápiás terület	Indikáció	Típus
Vanflyta 26,5 mg filmdoboz	Daiichi Sankyo	quizartinib dihidroklorid	Hematológia	Újonnan diagnosztizált, FLT3–ITD–pozitív akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott standard citarabin és antraciklin indukciós kemoterápiával és standard citarabin konszolidációs kemoterápiával kombinációban, majd fenntartó kezelésként ön-magában alkalmazva.	Kismolekula
Vafseo 450 mg filmdoboz	Akebia Europe Ltd.	vadadustat	Hematológia	Krónikus vesebetegséghez társuló, tünetekkel járó anaemia kezelésére javallott krónikus fenntartó dialízisben részesülő felnőtteknél.	Kismolekula
Tibsovo 250 mg filmdoboz	Les Laboratoires Servier	ivosidenib	Hematológia	Monoterápiában vagy azacitidinnel kombinációban olyan izocitrát-dehidrogenáz-1 (IDH1) R132 mutációval rendelkező újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik standard indukciós kemoterápiára nem alkalmasak.	Kismolekula
Finlee 10 mg diszpergálódó tabletta	Novartis	dabrafenib	Onkológia	Trametinibbel kombinációban, alacsony fokozatú gliómában vagy magas fokozatú gliómában szenvedő, BRAF V600E-mutációval rendelkező, szisztémás kezelést igénylő, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott.	Kismolekula
Yorvipath 420 µg/1,4 ml oldat előretöltött injekciós tollban	Ascendis Pharma	palopegteriparatid	Endokrinológia	Krónikus hypoparathyreosisban szenvedő felnőttek parathormon- (PTH) pótló kezelésére javallott.	Biológiai
Spexotras 0,05 mg/ml por belsőleges oldathoz	Novartis	trametinib	Onkológia	Dabrafenibbel kombinációban alacsony fokozatú gliómában vagy magas fokozatú gliómában szenvedő, BRAF V600E-mutációval rendelkező, szisztémás kezelést igénylő, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott.	Kismolekula
Elucirem 0,5 mmol/ml oldatos injekció	Guerbet	gadopiclenol	Diagnosztikum	„Kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható. Felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél vagy serdülőknél javallott a kontrasztanyaggal erősített MRI képalkotás során, a vér-agy-gát závarával és/vagy az alábbi szervek/szervrendszerek rendellenes érrendszerei eltéréseivel járó kórképek felismerésének és vizualizálásának javítása érdekében: – az agy, a gerinc és a központi idegrendszer kapcsolódó szövetei; – a máj, a vese, a hasnyálmirigy, az emlő, a tüdő, a prosztata és a vázizomrendszer.”	Kismolekula
Vueway 0,5 mmol/ml oldatos injekció	Bracco S.p.A.	gadopiclenol	Diagnosztikum	„Kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható. Felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél vagy serdülőknél javallott a kontrasztanyaggal erősített MRI képalkotás során, a vér-agy-gát závarával és/vagy az alábbi szervek/szervrendszerek rendellenes érrendszerei eltéréseivel járó kórképek felismerésének és vizualizálásának javítása érdekében: – az agy, a gerinc és a központi idegrendszer kapcsolódó szövetei; – a máj, a vese, a hasnyálmirigy, az emlő, a tüdő, a prosztata és a vázizomrendszer.”	Kismolekula

A táblázat folytatása a következő oldalon



A táblázat folytatása az előző oldalról

Védjegyzett név	Gyártó	Hatóanyag	Terápiás terület	Indikáció	Típus
Arexvy Respiratory syncytial vírus (RSV) elleni vakcina (rekombináns, adjuvált)	GSK	Respiratory Syncytial Virus prefúziós F protein (RSVPref3)	Fertőző betegségek	Aktív immunizálásra a respiratory syncytial vírus által okozott alsó légúti betegség megelőzésére, 60 éves és annál idősebb felnőtteknél.	Vakcina
Sotyktu 6 mg filmdoboz	Bristol-Myers Squibb	deucravacitinib	Immunológia	Közepesen súlyos vagy súlyos plakos psoriasis kezelésére.	Kismolekula
Veozá 45 mg filmdoboz	Astellas Pharma	fezolinetant	Nőgyógyászat	A menopauzával összefüggő közepesen súlyos vagy súlyos vazomotoros tünetek (vasomotor symptoms – VMS) kezelésére.	Kismolekula
Camzyo 2,5, 5, 10, 15 mg kemény kapszula	Bristol-Myers Squibb	mavakamtén	Kardiovaszkuláris	Tünetekkel járó (a New York Heart Association, NYHA szerinti II-III. osztályú) obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia (oHCM) kezelésére javallott felnőtteknél.	Kismolekula
Abrysvo Respiratorikus syncytialis vírus elleni vakcina (bivalens, rekombináns)	Pfizer	Respiratorikus syncytialis vírus elleni vakcina (adjuvált)	Fertőző betegségek	Passzív védelem a respiratorikus syncytialis vírus (respiratory syncytial virus, RSV) által okozott alsó légúti megbetegedéssel szemben csecsemőknél születéstől 6 hónapos korukig az anya terhesség alatti immunizálását követően. 60 éves és annál idősebb személyek aktív immunizálása az RSV által okozott alsó légúti megbetegedés megelőzésére.	Vakcina
Apretude 600 mg retard szuszpenziós injekció	ViiV Healthcare	kabotegravir	Fertőző betegségek	Preexpozíciós profilaxisra (PrEP) javallott – a biztonságos szexuális együttlét szabályainak betartásával együtt – a nemi úton szerzett HIV-1-fertőzés kockázatának csökkentésére nagy kockázatnak kitett, legalább 35 kg testtömegű felnőtteknél.	Kismolekula
Velsipity 2 mg filmdoboz	Pfizer	etrasimod arginin	Immunológia	16 éves és idősebb, közepes vagy súlyos fokú, aktív colitis ulcerosában (UC) szenvedő betegek kezelésére javallt, akik a hagyományos terápiák vagy a biológiai gyógyszerek esetén nem mutattak megfelelő választ, akik esetében ezek idővel hatástalanná váltak, illetve akik intoleránsak.	Kismolekula
Zilbrysq 16,6, 23, 32 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	UCB Inc	zilucoplan Na	Immunológia	Zilbrysq a generalizált myasthenia gravis (gMG) kezelésére szolgáló standard terápia kiegészítéseként javallott olyan felnőtt betegek számára, akik anti-acetilcolin-receptor- (AChR) antitest-pozitívak.	Biológiai
Omvo 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz	Eli Lilly	mirikizumab	Immunológia	Közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akiknél nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, vagy megszűnt, vagy akik intoleránsak voltak vagy a hagyományos terápiára, vagy egy biológiai kezelésre.	Biológiai
Skyclarys 50 mg kemény kapszula	Reata Pharmaceuticals Inc	omaveloxolon	Ritka betegségek	A Friedreich-ataxia kezelésére javallott felnőtteknél és 16 éves vagy annál idősebb serdülőknél.	Kismolekula

az alábbi szervek/szervrendszerek rendellenes érrendszerei eltéréseivel járó kórképek felismerésének és vizualizálásának javítása érdekében: az agy, a gerinc és a központi idegrendszer kapcsolódó szövetei; a máj, a vese, a hasnyálmirigy, az emlő, a tüdő, a prostata és a vázizomrendszer. Csak akkor alkalmazhatóak, ha a diagnosztikai információk nélkülözhetetlenek, és

nem szerezhetők meg kontrasztanyag nélkül. A gadopiklenol paramágneses anyag, kontrasztot fokozó hatást közvetít, amely a gadolínium makrociklusos, nem ionos komplexe – az aktív komponens, amely fokozza a víz protonjainak relaxációs sebességét a test közelében, ami a szövetek jelintenzitásának (fényerejének) növekedéséhez vezet.

AREXVY (RSVPREF31 ANTIGÉN)

A gyógyszer fejlesztője, a GSK igen nagy tapasztalattal rendelkezik vakcinafejlesztés terén. Az Arexvy egy respiratory syncytial vírus (RSV) elleni vakcina, hatóanyaga az RSV-rekombináns F-glikoprotein prefúziós konformációban stabilizálva. Indikációja az RSV által okozott alsó légúti betegség megelőzésére, 60 éves és annál idősebb felnőtteknél. A célzott védeni kívánt populáció tehát nagyon eltér a korábban használt vakcinától, ami a koraszülöttek védelmére szolgált. Az Arexvy RSV okozta alsó légúti megbetegedések elleni hatásosságot 60 éves és annál idősebb felnőtteknél, egy III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, megfigyelő számára titkosított besorolású klinikai vizsgálatban értékelték. A 60 éves és annál idősebb résztvevőknél 82,6% volt a hatékonyság a placebóval összehasonlítva az oltást követő 15. nap után fellépett első RSV okozta alsó légúti betegség megelőzésében.

ABRYSVO [RESPIRATORIKUS SYNCYTIALIS VÍRUS ELLENI VAKCINA (BIVALENS, REKOMBINÁNS)]

A Pfizer fejlesztői mindkét kockázati csoportra gondoltak: a koraszülöttekre és a 60 évnél idősebbekre is. Vakcinájuk indikációja: Passzív védelem a respiratorikus syncytialis vírus (respiratory syncytial virus, RSV) által okozott alsó légúti megbetegedéssel szemben csecsemőknél születéstől 6 hónapos korukig az anya terhesség alatti immunizálását követően és 60 éves és annál idősebb személyek aktív immunizálása az RSV által okozott alsó légúti megbetegedés megelőzésére. Az Abrysvo két rekombináns, stabilizált RSV prefúziós F antigént tartalmaz, melyek az RSV-A és az RSV-B alcsoportba tartoznak. A prefúziós F az RSV-fertőzést megakadályozó neutralizáló antitestek elsődleges célpontja. Intramuscularis alkalmazást követően a prefúziós F antigének immunválaszt váltanak ki, ami védelmet nyújt az RSV-vel összefüggő alsó légúti megbetegedéssel szemben. A 24–36. gesztációs héten Abrysvoval beoltott anyáktól született csecsemőknél az RSV-vel összefüggő alsó légúti megbetegedéssel szembeni védettség a RSV-neutralizáló antitestek méhlepényen való átjutásának köszönhető. A 60 éves és annál idősebb személyek védettségét az aktív immunizálás okozza. A vakcina hatásossága újszülöttekben a 90. napon volt a legmagasabb (81,8%), majd a 180. napig ez az érték 69,4%-ra csökkent. A 60 évesnél idősebbek esetében ez az érték akár 88,9% is lehet.

SOTYKTU (DEUKRAVACITINIB)

A Sotyktu hatóanyaga a deukravacitinib, az első, szájon át szedhető, szelektív, alloszterikus tirozinkináz 2 (TYK2) gátló, melyet világszerte engedélyeztek. A TYK2 a JAK-csoporthoz tartozik, és az interleukin-23 (IL-23), az interleukin-12 (IL-12) és az 1-es típusú interferonok (IFN) jelátvitelét mediálja. A deukravacitinib szelektíven gátolja a TYK2-enzimet és ezáltal gátolja a proinflammatorikus citokinek és kemokinek felszabadulását. Közel 10 év óta az első innováció a közepesen súlyos és súlyos plakkos pikkelysömör orális kezelésében. A klinikai vizsgálatok eredménye szerint a naponta egyszer alkalmazott Sotyktu hatásosabb, mint a placebo és a naponta kétszer alkalmazott Otezla®-val (apremilast) szemben is a bőr tisztulásának javításában.

VEOZA (FEZOLINETANT)

A Veoza indikációja a menopauzával összefüggő közepesen súlyos vagy súlyos vazomotoros tünetek (vasomotor symptoms, VMS) kezelése. A Veoza, fejlesztői szerint „game changer” lesz, valódi újdonság, egy nem hormonális gyógyszer, amelyet a hőhullámok és az éjszakai izzadás kezelésére terveztek. A fezolinetant egy szelektív neurokinin 3 (NK3) receptor antagonistája. Blokkolja a neurokinin B (NKB) kisspeptin/neurokinin B/dinorfin- (KNDy) neurokhoz való kötődését, ami így segít helyreállítani a KNDy-neuronok aktivitásának egyensúlyát a hypothalamus termoregulációs központjában.

CAMZYOS (MAVAKAMTÉN)

A mavakamtén tünetekkel járó (a New York Heart Association, NYHA szerinti II–III. osztályú) obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia (oHCM) kezelésére javallott felnőtt betegeknél. A Myokardia által kifejlesztett és a Bristol Myers Squibb által megvásárolt, új típusú (first in class), szájon át szedhető, alloszterikus szívizom-modulátor, amely a tünetekkel járó obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelésére szolgál. Cél, hogy tünetek kezelése helyett valódi oki terápia legyen.

A kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a bal kamrai ejekciós frakciót (left ventricular ejection fraction, LVEF), echokardiográfiával, és ha az LVEF-érték < 55%, a kezelést nem szabad megkezdeni. A mavakamtén szelektív, alloszterikus és reverzibilis



szívmiozin-gátló. A mavakamtén az energia felszabadítására képes állapotba kerülő miozinfek számát módosítja, és ezzel csökkenti (vagy hypertrophiás cardiomyopathiában normalizálja) az erőhatást kifejtő szisztolés és reziduális diastolés aktin-miozin kereszthidak kialakulásának a valószínűségét. A mavakamtén egyúttal a teljes miozinpopulációt egy energiatakarékos, de bármikor működésre kész, szuperrelaxált állapot felé mozdítja el. A kereszthidak túlzott mértékű képződése és a miozin szuperrelaxált állapotának diszregulációja a hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) mechanisztikus ismertetőjegyei, amelyek hiperkontraktilitáshoz, csökkent relaxációhoz, túlzott energiafogyasztáshoz és a szívizomfal fokozott igénybevételéhez vezethetnek. HCM-ben szenvedő betegeknél a szívben a mavakamténnel történő miozingátlás normalizálja a kontraktilitást, csökkenti az LVOT dinamikus elzáródását, és javítja a szív telődési nyomását.

APRETUDE (KABOTEGRAVIR)

Hogy a HIV/AIDS betegséget még mindig nem győztük le, erre bizonyíték a kabotegravirtartalmú gyógyszer kifejlesztése, aminek célja a preexpozíciós profilaxis (PrEP). Javallott a biztonságos szexuális együttlét szabályainak betartása. A kettővel együtt csökkenthető a nemi úton szerzett HIV-1-fertőzés kockázata nagy kockázatnak kitett, legalább 35 kg testtömegű felnőtteknél, serdülőknél és legalább 12 éves gyermekeknél. A kabotegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja, és akadályozza a retrovirális dezoxiribonukleinsav (DNS) integrációjának száltranszfer lépését, ami nélkülözhetetlen a HIV-replikációs ciklusban.

VELSIPITY (ETRASZIMOD-ARGININ)

A Velsipity olyan 16 éves és idősebb, közepes vagy súlyos fokú, aktív colitis ulcerosában (ulcerative colitis, UC) szenvedő betegek kezelésére javallt, akik a hagyományos terápiák vagy a biológiai gyógyszerek esetén nem mutattak megfelelő választ, vagy akik esetében ezek idővel hatástalanná váltak, illetve akik intoleránsak voltak rájuk. Az etraszimod egy szfingozin-1-foszfát- (S1P-) receptor-modulátor, amely az 1-es, 4-es és 5-ös S1P receptorokhoz (S1P_{1,4,5}) kötődik, és kiegyensúlyozott G-protein- és béta-arresztin-agonistaként hat az S1P₁-en. Az etraszimodnak minimális aktivitása van az S1P₃-receptoron, és nem aktív az S1P₂

receptoron. Az etraszimod részlegesen és reverzibilisen gátolja a lymphocyták nyirokszervekből való kilépési képességét, ezáltal csökkentve a perifériás vérben lévő lymphocyták számát, így csökkentve a szöveti aktivált lymphocyták számát. Az etraszimod azon hatásmechanizmusa, amely révén terápiás hatást fejt ki a UC-ra, nem ismert, de magában foglalhatja a lymphocyták gyulladásos helyekre történő migrációjának csökkentését. A perifériás keringésben lévő lymphocyták számának etraszimod általi csökkentése differenciáltan hat a leukocytá-alpopulációkra; az adaptív immunválaszban részt vevő sejtek száma nagyobb mértékben csökken – ezekről pedig ismert, hogy részt vesznek a UC patológiai folyamataiban. Az etraszimod minimális hatással van a veleszületett immunválaszban részt vevő sejtekre, amelyek az immunfelügyeletben játszanak szerepet.

OMVOH (MIRIKIZUMAB)

A következő gyógyszer is biológiai terápia, egy humanizált IgG4 monoklonális, interleukin-23- (IL-23-) ellenes antitest, amely szelektíven kötődik a humán IL-23 citokin p19 alegységéhez, és gátolja annak interakcióját az IL-23-receptorral. Indikációja a közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa, olyan felnőtt betegeknél, akiknél nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, vagy megszűnt, illetve akik intoleránsak voltak a hagyományos terápiára, vagy egy biológiai kezelésre. A pivotális vizsgálatban több mint 950, közepesen súlyos vagy súlyos colitis ulcerosában (UC) szenvedő felnőttet kezeltek mirikizumabbal. Az indukciós vizsgálat során 12 héten keresztül alkalmazták, majd ezután azoknál, akiknél klinikai választ értek el, a fenntartó vizsgálatban további 40 héten keresztül folytatták az Omvoh alkalmazását. Így összesen 52 hétig tartott az Omvoh-terápia. A betegek 58%-ának vastagbél-nyálkahártyája endoszkópiával láthatóan gyógyult. Azok közül, akiknél a 12. héten javulás volt tapasztalható, 51%-uk ért el klinikai remissziót.

ZILBRYSQ (ZILUKOPLÁN)

A következő gyógyszer nevét valószínűleg nem tesztelték a magyar orvos-, illetve betegcsoportban. A Zilbrysq generalizált myasthenia gravis (gMG) kezelésére szolgáló standard terápia kiegészítéseként javallott olyan felnőtt betegek számára, akik acetilkolin-receptor- (AChR) elleni antitest-pozitívak. A zilukoplán egy 15 aminosavból álló szintetikus makro-

ciklusos peptid, biológiai terápia, amely kettős hatásmechanizmussal gátolja a C5 komplementfehérje hatásait. Specifikusan a C5-höz kötődik, ezáltal gátolja annak a C5-konvertáz által C5a-vá és C5b-vé történő hasítását, ami a membránkárosító komplex (MAC) kialakulásának és citolitikus aktivitásának gátlását eredményezi. Továbbá a C5 hasítási termékéhez, a C5b-hez való kötődéssel a zilukoplán térbelileg gátolja a C5b C6-hoz való kötődését, ami megakadályozza a MAC későbbiekben történő kialakulását és aktivitását, amennyiben bármennyi C5b kialakulna. (A myasthenia gravis kezeléséről részletesebben lásd cikkünket a márciusi lapszámban: *Gyógyszerészet*, 68:118–124.)

SKYCLARYS (OMAVELOXOLON)

A Skyclarys Friedreich-ataxia kezelésére javallott felnőtteknél és 16 éves vagy annál idősebb serdülőknél. A Friedreich-ataxia (FRDA) egy genetikai eredetű, progresszív, neurodegeneratív mozgásszervi betegség, amelynek tipikus kialakulása 10–15 éves kor között van. A kezdeti tünetek közé tartozhat a bizonytalan testtartás, a gyakori elesés, a fáradtság és a járás fokozatos nehézsége az akaratlagos mozgások koordinálá-

sának károsodása miatt (ataxia). Az érintetteknek gyakran alakul ki beszédzavar (dysarthria), jellegzetes lábdeformitás és a gerinc szabálytalan görbülete (scoliosis). Az FRDA gyakran társul cardiomyopathiával, amely szívelégtelenséghez vagy szívritmuszavarokhoz (szívritmuszavarokhoz) vezethet. Az omaveloxolon Friedreich-ataxiában szenvedő betegeknél kifejtett terápiás hatásának pontos mechanizmusa nem ismert. Kimutatták, hogy az omaveloxolon *in vitro* és *in vivo* körülmények között, állatoknál és embereknél aktiválja az erythroid eredetű 2-es típusú nukleáris faktor 2-szerű (Nrf2) útvonalat. Az Nrf2-útvonal szerepet játszik az oxidatív stresszre adott sejtválaszban. Jelentős mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a Friedreich-ataxiában szenvedő betegek sejtjeiben az Nrf2 szintje és aktivitása szupprimált.

Irodalom

1. www.ema.europa.eu gyógyszerinformációk Letöltés: 2024. 03. 30. – 2. European Medicines Agency Human Medicines Highlights 2023 www.ema.europa.eu Letöltés: 2024. 03. 30. – 3. www.ema.europa.eu gyógyszerinformációk Letöltés: 2024. 03. 30. – 4. https://ogyei.gov.hu/fokozott_felugyelet_alatt_allo_keszitmenyek/ Letöltés: 2024. 03. 30.

Fekete háromszög

A fordított fekete háromszög (▼) a gyógyszer védjegyzett neve mögött azt jelenti, hogy a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. A fekete háromszöget minden EU-tagországban a fokozott felügyelet alatt álló gyógyszerek azonosítására használják. Minden gyógyszer megfigyelés alatt áll, amint forgalomba kerül. Azokat a gyógyszereket, amelyeket fekete háromszöggel jelölnek, az egyéb készítményekhez képest a hatóságok még intenzívebben monitorozzák. Ez általában azért van így, mert ezekről a gyógyszerekről kevesebb információ áll rendelkezésre, mint más gyógyszerekről. Például azért, mert a készítmény még új a piacon vagy azért, mert korlátozott adat áll rendelkezésre a hosszú távú használatára vonatkozóan. Ez nem jelenti azt, hogy a gyógyszer alkalmazása nem biztonságos. Az EMA, mint törzskönyvező hatóság arra kéri az orvosokat, a gyógyszerészeket és a betegeket is, hogy az észlelt mellékhatásokat jelentsék be, ezzel járuljanak hozzá a mind szélesebb körű információ gyűjtéshez. Hiszen, ha egy mellékhatás 10 000 alkalmazás közül csak egy esetben jelentkezik, akkor matematikailag arra csekély az esély, hogy egy 5-600 beteget érintő törzskönyvezési vizsgálatban azonosítható legyen.

A fekete háromszöget a gyógyszer védjegyzett neve mögött kell feltüntetni, annak első említésekor. A szimbólumnak rajta

kell lennie az alkalmazási előíráson, a betegájékoztatón, az egészségügyi dolgozóknak szóló kereskedelmi kommunikációs anyagokon és a kockázatcsökkentő anyagokon (például betegoktató anyag) is. A jelzéshez tartozó szöveges magyarázatot lábjegyzetben kell feltüntetni az egészségügyi szakembereknek szóló anyagokon:

„Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.”

Ha a dokumentum mérete megengedi, annak tartalmaznia kell útmutatót arra vonatkozóan, hogyan és hová jelentheti az egészségügyi szakember vagy a beteg a feltételezett mellékhatásokat. Általános szabályként célszerű az NNGYK elérhetőségeit szerepeltetni, azonban a gyártó/forgalmazó elérhetősége is megadható [4]. Fontos a mellékhatással járó esetek bejelentését megkülönböztetni a mellékhatással nem járó események gyűjtésétől. A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban előfordulhatnak olyan események, melyek mellékhatással nem járnak, gyűjtésük, elemzésük azonban mégis fontos információval szolgálhat a gyógyszer biztonságával kapcsolatban (például gyógyszerelési hibák, helytelen alkalmazás, gyógyszerhasználat a terheesség alatt, off-label alkalmazás stb.). Ezeket az eseményeket a jogosultnak kell gyűjtenie.



A Társaság és a szakmai-tudományos élet hírei

A NEMZETI ÜNNEP ALKALMÁBÓL KITÜNTETÉST KAPOTT SZARVASHÁZI JUDIT

Pintér Sándor belügyminiszter, illetve Rétvári Benke parlamenti államtitkár 2024. március 14-én a Belügyminisztérium márványaulájában állami kitüntetések, miniszteri elismeréseket adott át március 15-e, az 1848–49-es forradalom és szabadságharc 176. évfordulójának alkalmából rendezett tárcáünnepségeken. Sulyok Tamás, Magyarország köztársasági elnöke a belügyminiszter előterjesztésére a Magyar Ezüst Érdemkereszt Polgári Tagozatát adományozta Szarvasházi Juditnak a magyar emberek egészségkultúrájának és gyógyszerismeretének fejlesztését, valamint felelős gyógyszerhasználatra nevelését szolgáló tevékenysége elismeréséül. Szarvasházi Judit a Galeus Gyógyszerészeti Lap- és Könyvkiadó Kft. főszerkesztő gyógyszerésze. Könyvei számos gyógyszerészethez kapcsolódó témát dolgoznak fel, a patikusok receptjeitől és boraitól a gyógyszerészet tárgyi emlékein át a különböző betegségekről szóló ismeretekig.

A Gyógyszerészet szerkesztősége gratulál a kitüntetéshez!

<https://okfo.gov.hu/>



Egyetemi hírek

HÍREK DEBRECENBŐL

Tudományos Diákköri konferencia a Debreceni Egyetemen

2024. február 7–9. között került megrendezésre a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának TDK konferenciája. A résztvevők egészségtudományi, gyógyszerésztudományi, fogorvostudományi, elméleti és klinikai orvostudományi tagozatokban tartották meg előadásait. A Gyógyszerésztudományi Kar több hallgatója is elismerésben részesült: Lovas Miklós I. helyezést, Tran Ba Tan II. helyezést, Dominyák Fanni Borbála pedig III. helyezést ért el a Gyógyszerészi kémia, gyógyszeranalitika, farmakognózia tagozatban. A Sejtbiológia, sejtélettan, biofizika tagozatban Gere Áron Károly és Dobos Dávid különdíjas lett. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság különdíjában Lovas Miklós és Hosszú Zsolt részesült színvonalas előadásuk és kutatásuk el-



Lovas Miklós kezében az oklevéllel



Hosszú Zsolt szintén különdíjat érdemelt

ismeréseként. A 2024 és 2025 februárjában a helyi TDK konferencián bemutatott előadások közül a Tudományos Diákköri Tanács választja ki, hogy kik képviselik a Debreceni Egyetemet az Országos Tudományos Diákköri Konferencián 2025-ben.

Pető Ágota

A Richter Anna Díj nyertes projektje a gyógyszerész kategóriában 2024-ben az „Egy fiatal gyógyszerész feljegyzései”

Az „Egy fiatal gyógyszerész feljegyzései” című projektjünkkel a Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar csapata nyerte a Richter Anna Díj gyógyszerész kategóriáját, ami egyedülálló lehetőséget kínál a társadalom edukálására a gyógyszerészi hivatásról és a gyógyszerészi életpályamodell bemutatására.

A csapat tagjaként *prof. dr. Bácskay Ildikó* kari dékán szakmai tudásával és a szervezési tevékenységek koordinálásával fogja segíteni a munkát, míg *Deák Réka* és *Frei Gréta* végzős hallgatóként a projekt megvalósításában vesznek majd aktívan részt.

A gyógyszerész szakma napjainkban hiányszakma, kevés olyan középiskolás diák van, aki a felvételi eljárás során elsősorban gyógyszerészeti karokat jelöl meg. Ennek mi elsősorban abban látjuk az okát, hogy a fiatalok nem ismerik teljes egészében a gyógyszerészetben rejlő lehetőségeket.

Képzésünk kezdetén számos kérdés és bizonytalanság fogalmazódott meg bennünk a jövővel kapcsolatban, különösen azt illetően, hogy milyen kihívások várnak ránk a munkaerőpiacon és hogyan tudjuk majd megfelelően ellátni a gyógyszerész szakma feladatait. Továbbá szakmai gyakorlataink és az évek során szerzett tapasztalataink alapján arra a megállapí-

tásra jutottunk, hogy a páciensek gyakran nem rendelkeznek teljes körű tudással a gyógyszerészek szerepéről és azokról az erőfeszítésekről, amelyeket a gyógyszerésznek meg kell tennie annak érdekében, hogy hatékonyan segítse őket. Sőt, kevesen vannak tisztában azzal, hogy a gyógyszerészet számos ágazata létezik, amelyek nem kizárólag a gyógyszerek közvetlen forgalmazásával kapcsolódnak.

A Richter Anna Díj keretein belül megvalósuló projektünk első lépése az információgyűjtés és a tervezés lesz, hiszen csapatunk szeretné a lehető legátfogóbb és legközvetlenebb képet nyújtani hivatásunkról. A díj támogatásával 10+1 videó fog elkészülni, melyek körülbelül 10-15 perc hosszúságúak lesznek és két főbb csoportra tudjuk szétbontani, mégpedig a gyógyszerésszé válás folyamatára, kitérve a kari mindennapokra, valamint a diplomaszerezés utáni lehetőségekre. Minden epizódban lehetőséget nyújtunk arra, hogy megismerjék a képzésbe való bekerülés folyamatát, bemutattva a jelentkezési eljárás lépéseit, a felvételi követelményeket és az esetleges kihívásokat. Az oktatott tantárgyak bemutatása is kiemelt fontosságú része a sorozatnak. Az adott epizódban kitérünk a gyógyszerészeti tananyag legfontosabb elemeire, ezáltal a nézők bepillantást



A Richter Anna Díj nyertesei



nyerhetnek a különböző tudományágakba. A sorozat folyamán nem csak az elméleti tudásra helyezünk hangsúlyt, hanem bemutatjuk a gyakorlati képzést is. A különböző tudományágakba való bepillantás segítségével a nézők teljes körű képet kapnak arról, hogy milyen széles skálán mozog a gyógyszerészeti tudomány területe, ezáltal lehetőségük nyílik arra, hogy felfedezzék azokat a területeket, amelyek a leginkább érdeklik és amelyeken keresztül saját karrierjüket kívánják építeni a gyógyszerészet világában.

A videósorozat további részeiben a képzés megszerzése utáni lehetőségekről is szó lesz. Bemutatjuk a gyógyszerészeti karier különböző ágait, legyen szó a gyógyszergyártásról, a klinikai gyógyszerészet gyakorlati alkalmazásáról, PhD-képzés és kutatásban való részvételről vagy éppen a közforgalmú gyógyszerértékesítésről. Emellett interjúkat készítettünk végzett gyógyszerészekkel, akik megosztják tapasztalataikat és tanácsaikat a pályakezdők számára ezáltal még hitelesebben tudjuk az információt átadni az adott területről.

Miután megterveztük a videók alapötleteit, forgatókönyvet írunk hozzá, valamint kiválasztjuk az egyetemen az erre legalkalmasabb helyszíneket a felvételek elkészítéséhez. Fontosnak tartjuk, hogy az egyetemre jelentkezők elsőkézből lássák, majd jövő-

dőbeli oktatóikat és a környezetet, ahol a későbbiekben tanulni fognak, valamint azzal, hogy egyetemi helyszíneken forgatunk betekintést engedünk minden érdeklődő számára karunk életébe.

Ezek után egy online dizájn céget kérünk fel, hogy készítsen számunkra egy lenyűgöző látványtervet a YouTube-csatornánkhoz, valamint plakátterveket egyaránt, amelyeket a szükséges mennyiségben egy helyi nyomdában nyomtatunk majd ki. Miután elkészült a látványterv, felkeresünk egy fotó/videóstúdiót, akik vállalnak külső helyszínen történő forgatást és ezt követően megkezdődik a projekt megvalósítása. A projekt egy másik úton történő népszerűsítése érdekében aktívan kapcsolatba lépünk a rendelkezésünkre álló középiskolák igazgatóival, hogy megkérdezzük, érdekl-e őket ezen plakátok az iskoláik számára. Annak érdekében pedig, hogy videóink híre a lehető legtöbb érdeklődőhöz eljusson a kari Facebook-, Instagram-, illetve Tik-Tok-oldalon is, népszerűsíteni fogjuk az újonnan létrejövő csatornánkat.

Tudomásunk szerint jelenleg egy egyetemi képzés sem rendelkezik ilyen komplex bemutatkozó anyaggal, ezért úgy érezzük, hogy kifejezetten hasznos lenne, ha a mi karunk elkezdené egy ilyen videó-sorozatot ezzel akár inspirálva más képzéseket/képzőhelyeket a saját videóanyagaik elkészítésére és átfogóbb képet adva saját egyetemükről. A mi videóink bárki számára elérhetőek lesznek, hosszú távon és reményeink szerint az így létrejövő igényes kivitelű és informatív videók sokakat fognak közelebb hozni a gyógyszerészeti hivatáshoz, hiszen a magasan képzett gyógyszerészek elengedhetetlen elemei egy sikeres társadalomnak!

Természettudományos verseny a középiskolásoknak

Immár harmadik alkalommal került megrendezésre a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karának Természettudományos Versenye, a GYKTV. A rendezvény a középiskolások körében országszerte nagy népszerűségnek örvend. A jelentkező diákok a verseny első fordulójában a kedvenc kísérletüket mutatták be videó formájában. A második fordulóba továbbjutott tanulók 4 feladatban, többek között gyógynövény-felismerésben, fizikai és kémiai számításokban, természettudományos kvízben és egy légfertőtlenítő spray elkészítésében mérhették meg magukat.



A verseny résztvevői

A verseny I. helyezette Szabó Péter, a DSZC Vegyipari Technikumának (Debrecen) növendéke, a II. helyezett Palcsik Flóra Ivett, a Kisvárdai Bessenyei György Gimnázium tanulója, a III. helyezett Veress Hunor Ferenc, a Tóth Árpád Gimnázium (Debrecen)



A verseny díjazottjai

diákja lett. A kísérletes videójára a legtöbb szavazatot Balogh Boglárka, a Bocskai István Katolikus Gimnázium és Technikum (Szerencs) tanulója kapta, aki egy JBL hangszórót nyert jutalmul.

Pető Ágota

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:

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Békés Vármegyei Szervezete
ezúton hívja meg önt a Centenárium program sorozat részeként, 2024. június 15.
napjára szervezett továbbképzésére, Aradra.

Helyszín: Jelen Ház, Arad, M. Eminescu 55-57. <https://www.casajelen.ro/>
Büfébéd a Jelen Házban.

Fakultatív szabadidős program:

Arad belvárosa, Rozsnyay nyomában, gyalogos barangolás *Almási Gábor* kisoratási történelemtanár vezetésével.

Ópálos. Balla Géza Pincészet. Borvacsora (<https://ballageza.com/hu/borturizmus>)

Szállás: a Pincészet Panziójában, korlátozott számban.

Előadások:

Arad, 2024. június 15.			
Dr. Csopor Dezső	MTA doktora, egyetemi tanár	Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	Gyógynövények a gyógyszerteráiban
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
Dr. Bácskay Ildikó	PhD, egyetemi tanár	Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar	A gyógyszerészet napjainkban

Részletes információ a továbbképzésről: <https://mgyt.hu/event/arad-2024-06-15/>



Dobson Szabolcs: Gyógyszerek, gyógyszerészek, gyógyszertárak – három évszázad érdekességei

Nincs érdekesebb dolog, mint a történelem – feltéve, hogy jól van elmesélve. Ez jutott eszembe, amikor beleolvastam Dobson Szabolcs legújabb könyvébe, ami nem kevesebbre és nem többre vállalkozik, mint hogy kedvet csináljon a gyógyszerészettörténethez. És ehhez nem kell más, csak annyi, hogy a múlt megfelelő mozaikjaiból olyan képet rakjon ki, amely egy absztrakt festményhez hasonlóan első ránézésre nem ábrázol semmi konkrétat, de jobban belemerülve belelátható a gyógyszerész hivatás elmúlt néhány évszázadának kavargó története.

A kötetben mintegy 200 rövid írás olvasható, megfelelő illusztráció társaságában. A témák rendkívül változatosak: olvashatunk a tonik eredetéről, de a mecseki gyógyítókáról, Patikárius Ferkó cigányprímásról, a múmiaporról és a gyógyászati célra használt emberzsírról is. Az ehhez kapcsolódó illusztrációk régi újságcikkek, tárgyfotók, antik fényképek színes egyvelege.

A szerző kiválóan ráértett arra, hogyan lehet közel vinni a gyógyszerészettörténetet a mai kor emberéhez. Nem lineárisan elmesélt történelemórán ülünk, hanem egymást színes összevisszaságban követő történeteket, „sztorikat” olvashatunk. Az írások rövidek, pár perc alatt akár 1-2 rövid monográfiát is végig olvashatunk. Ráadásul bárhol felcsaphatjuk a könyvet, bárhol beleolvashatunk, a rendelkezésre álló időtől függően percekre vagy akár órákra is megmerítkезhetünk a gyógyszerészet színes történetében.

A „Gyógyszerek, gyógyszerészek, gyógyszertárak – három évszázad érdekességei” című könyvnek nem kell reklám. Aki egyszer beleolvasott, az biztosan beleszeret, s ajánlja másoknak is. Én is jó szível ajánlom



minden gyógyszerészkollégának, gyógyszerészhallgatónak, de a gyógyszerészet iránt érdeklődő laikusoknak is, kikapcsolódás vagy ismeretbővítés céljára is.

Csupor Dezső

Dobson Szabolcs: Gyógyszerek, gyógyszerészek, gyógyszertárak – három évszázad érdekességei (Dictum Kiadó, 2023)

CENTENARY

Kertész É.: Rozsnyays on top of the podium	171
Vincze Z.: The Hungarian Pharmaceutical Society role in the establishment of the Hungarian Chamber of Pharmacists	174
The MGYT Centenary Series of Training Courses	177

POSTGRADUATION INFORMATION

Duda E.: Breakthroughs in cancer therapy: Immunecheckpoint inhibitors and live drugs (genetically modified cells)	179
Pintér D., Balogh A., Benkő R., Tóth Erika H.: Hungarian implications in an international pathology – A review of the 2023 Journal of Sleep Research therapeutic guideline for the treatment of insomnia	188
Viola R.: Treatment options for atopic dermatitis in the light of recent international guideline	198

BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

Horváth Kata V., Demeter F., Herczeg M.: The new synthesis of trisaccharide unit FGH of the anticoagulant fondaparinux	203
--	-----

FAKE SCIENCE

Csupor D.: NAD ⁺ , NR: two “fashionable” molecules and what’s behind them	209
--	-----

CURRENT PAGES

Budai M., Varga L.: New medicines registered by the European Medicines Agency (EMA) in 2023 Part 2.	212
--	-----

NEWS

.....	219
-------	-----

BOOK REVIEW

.....	223
-------	-----

MGYTávoktatás – 2024. április



Pintér Dávid, Balogh Andrea, Benkő Ria, Tóth Erika Hajnalka: Magyar vonatkozások egy nemzetközi kórképben: a Journal of Sleep Research által 2023-ban kiadott, az insomnia kezelését célzó terápiás irányelv áttekintése:

1. Az insomnia diagnózisához minden esetben szükség van:

- a) actigráfias vizsgálatra
- b) polyszomnográfias vizsgálatra
- c) egyikre sem, mert kizárólag a klinikai anamnézis felvételén és a beteg saját bevallásán alapul

2. Melyek tartoznak az insomnia nem farmakológiai kezelései közé?

- a) kognitív viselkedésterápia.....
- b) testmozgás.....
- c) benzodiazepinek

3. A benzodiazepinek (BZ) és a benzodiazepinreceptor-agonisták (BZRA) alkalmazását mennyi időben kell maximálni a hozzászokás kialakulásának megelőzése érdekében?

- a) 4 hét
- b) 4 hónap
- c) 40 hét

Duda Ernő: Áttörések a daganatos betegségek terápiájában: Immunecheckpoint-gátlók és élő gyógyszerek (genetikailag módosított sejtek):

1. Az immunonkolóriában melyek nem tartoznak az immunecheckpoint-inhibitorok családjába?

- a) tumornekrózisfaktor-inhibitor adalimumab
- b) PD-1, PD-1L-gátlók
- c) CTLA-4-gátló

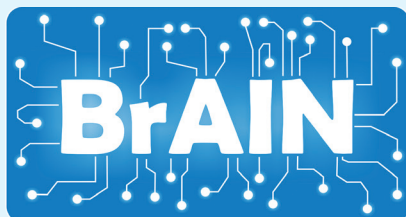
2. Az alábbiak közül melyik nem igaz a citokinfelszabadulási szindrómára?

- a) akut szisztémás gyulladásos tünetcsoport, amelyet láz és sokszervi diszfunkció jellemez
- b) legtöbbször enyhe lefolyású
- c) jellemzője a citokinek nagymértékű, gyors felszabadulása.....

3. Mi jellemző a CAR-T-terápiára?

- a) kémiai szintézissel előállítható kismolekula
- b) monoklonális antitest
- c) a beteg saját véréből előállított genetikailag módosított fehérvérsejt-populáció

Brantner Antal Ifjúsági Nívódíj



publikációs pályázat gyógyszerészhallgatóknak, fiatal gyógyszerészeknek és konzulenseiknek

BrAIN Nívódíj: 100 000 Ft

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

Pályázni lehet:

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

A zsűri az arra tartalmilag értékesnek tartott pályázati anyagok szerzőit felkéri a közlemények – előre megadott formai követelmények szerinti – elkészítésére. Szerkesztőségünk olyan témák felvetését várja, amely a mindennapi gyógyszerési munka során előfordul és megoldásra szorul. Azt várjuk a pályamunkától, hogy egy érdekes felvetésre adjon releváns szakmai megoldást. A gyakorlati szempontból kevésbé releváns pályamunkákat Szerkesztőségünknek nem áll módjában közölni, indokolt esetben átirányítjuk a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Acta Pharmaceutica Hungarica folyóiratába. A pályázatok elbírálásánál előnyt jelentenek az olyan összefoglalók, amelyek a közforgalmú, klinikai/kórházi gyógyszertárakban vagy az iparban tevékenykedő gyakorló gyógyszerészeknek hasznos és érdekes témákat dolgoznak fel. A kéziratok segítő szándékú szakmai bírálaton esnek át, és – amennyiben publikálható minőségűek – oklevélben részesülnek, valamint megjelennek a *Gyógyszerészetben*. Ezek közül kerül kiválasztásra a legkiválóbbnak ítélt közlemény, amelynek első szerzője *Brantner Antal Ifjúsági Nívódíjban*, és pénzjutalomban részesül.

Határidők:

1. A pályázó **2024. június 30-ig** e-mailben beküldi a pályázatát és a jelentkezési lapját.
2. A Gyógyszerészet Szerkesztősége előbírálja a pályázatokat, és felkéri a „megjelentetésre ajánlott” pályázatok szerzőit és konzulenseit, hogy a megadott formai szempontoknak megfelelően, szeptember 30-ig készítsék el és küldjék be kézírataikat.
3. A kéziratok formai és szakmai bírálatát követően a kézirat szerzők általi javítására további 30 nap áll rendelkezésre.

Pályázati feltételek:

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

Díjazás: A pályázat keretében megjelent valamennyi közlemény első szerzője egy-egy éves *Gyógyszerészet*-előfizetésben és oklevélben részesülnek. A *Brantner Antal Ifjúsági Nívódíjas* közlemény első szerzője oklevelét és a pályázattal járó 100 000 Ft értékű pénzjutalmat (ösztöndíj) az MGYT megfelelő rendezvényén veheti át. Konzulense elismerő oklevelet kap.

A szerkesztőség fenntartja a jogot, hogy a pályázat és megjelentetés bármelyik fázisában a beküldött szerzői anyagok közlésétől eltekintsen. Bővebb információ, és a jelentkezési lap az alábbi linken érhető el: <https://mgyt.hu/brantner-antal-ifjusagi-nivodij-palyazat-2024/>

Prof. Szökő Éva
elnök

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság



Dr. Gáspár Róbert
főszerkesztő
Gyógyszerészet

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