

GYÓGYSZERÉSZET

LXVIII. évfolyam 9. szám

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja



A tartalomból

Minorics Renáta

HPV elleni védőoltás – miért, kinek, mikor?

Szabó Imola, Kerényi Mónika

**Antibakteriális hatásért felelős
vegyületek meghatározása egyes
népgyógyászatban használt
növények kivonataiban**

Jubileumi interjúsorozat

Dr. Soós Gyöngyvér és dr. Tábi Tamás

GYÓGYSZERÉSZEK

a lakosság egészségének
szolgálatában



**GYÓGYSZERÉSZEK
VILÁGNAPJA** szeptember 25.



A gyógyszerészet jövőjéről a gyógyszerészek világnapján

A Gyógyszerészeti Világszervezet, a FIP (International Pharmaceutical Federation) kezdeményezésére szeptember 25-én ünnepeljük a gyógyszerészek világnapját. A világnap ráirányítja a figyelmet hivatásunkra, s jó alkalom arra, hogy a gyógyszerészek bemutassák a jelen kihívásait és megfogalmazzák a jövő célkitűzéseit.

A 2024-ben centenáriumát ünneplő Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság a centenáriumi ünneppsorozatot az MTA Gyógyszerésztudományi Osztályközi Állandó Bizottságával közösen szervezett, „A gyógyszerészet mérföldkövei az elmúlt 100 év tükrében” című tudományos ülésével indította 2023. szeptember 22-én. A rendezvénysorozat a világnap alkalmából szervezett tudományos üléssel 2024. szeptember 28-án ér véget.

A gyógyszerészek világnapjának idei mottója („Gyógyszerészek – a lakosság egészségének szolgálatában”) nemcsak célt, hanem felelősséget is megfogalmaz. Ennek a felelősségnek akkor felelhetünk meg, ha képesek vagyunk nemcsak alkalmazkodni a változó körülményekhez, hanem formálni is szakmánk jövőjét – aminek első lépése a víziók megfogalmazása és közös formálása.

Ennek megfelelően az idei tudományos ülés témája a gyógyszerészet jövőképe. Az ülésen a gyógyszerészet négy fontos területéről (közforgalom, ipar, kórházi/klinikai gyógyszerészet, oktatás) hangzanak el olyan összefoglaló előadások, amelyek nemcsak egyfajta lehetséges víziót fogalmaznak meg, hanem megnyitják a párbeszéd lehetőségét is. Az előadóülésen személyesen is részt lehet venni (az ezzel kapcsolatos részletek megjelennek majd az mgyt.hu weboldalon), és az eseményről videófelvétel is készül. Az előadások írott változatai megjelennek majd a *Gyógyszerészet* következő lapszámaiban, s az MGYT különböző felületein (például honlap) lehetőség lesz ezekre reagálni. A hivatásunk jövőjével kapcsolatos konstruktív párbeszéd segíthet olyan, a napi problémákon túlmutató jövőkép megfogalmazásában, ami orientálhatja a következő évek, évtizedek változásait.

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2024/09.

GYÓGYSZERÉSZET LXVIII. ÉVFOLYAM

GYOGAI 68: 449–504

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. Szökő Éva

Szerkesztőség

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

telefon: 483-1466

e-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu

honlap: www.mgyt.hu

Főszerkesztő

Prof. dr. Gáspár Róbert

Felelős szerkesztő

Dr. Varga László

Szerkesztők

Dr. Bódis Attila

Dr. Erdélyi Lóránd

Dr. Holub Lili

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. Viola Réka

Tördelőszerkesztő

Oláh Csaba

TARTALOM

Centenárium



Kertész Éva: 100 év után, és 100 év előtt 450

Továbbképző közlemény



Minorics Renáta: HPV elleni védőoltás – miért, kinek, mikor? 453

Bertalan Lóránt: Digitális egészségügy – okostelefon-alkalmazások
a gyógyszeres terápiában – A magyar elektronikus egészségügy
EgészségAblak alkalmazása 460

BrAIN Pályázat



Óvári Ignác, Gesztelyi Rudolf: Az FSCPX (irreverzibilis A₁ adenosin receptor
antagonista) feltételezett irreverzibilis ektonukleotidáz inhibitor hatásának
vizsgálata izolált tengerimalac bal pitvaron 466

Nagy Norbert: Inert magból kiinduló pelletgyártást és pelletbevonást
befolyásoló tényezők és lehetséges hatásaik 478

Szabó Imola, Kerényi Mónika: Antibakteriális hatásért felelős vegyületek
meghatározása egyes népgyógyászatban használt növények kivonataiban 483

Aktuális oldalak



Gábor Tamás: A magyar gyógyszerpiac elemzése 3. rész – A támogatott
vényes gyógyszerforgalom 2024 I. félévében 492

Varga László: A WHO globális stratégiai készültségi és reagálási terve
az Mpox-járvány megfékezésére 502



A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság centenáriumi évében megjelent *Gyógyszerészet* (2023. októbertől
2024. szeptemberig) címlapfotóit, valamint a jubileumi interjúsorozat portréfotóit Nánási Pál készítette.

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 részeit) 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 előíratokban foglaltak a mérvadók. **Nyomdai kivitelezés:** Pauker Nyomda Kft., felelős vezető: Vértés Dániel.

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

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



Kertész Éva

100 év után, és 100 év előtt

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság 100. évfordulója alkalmából készített interjúsorozatunk utolsó fejezetéhez érkezünk. Főszereplőnk ezúttal Soós Gyöngyvér professzor asszony és dr. Tábi Tamás, az MGYT főtitkára. Kettjük generációkat átívelő pályája, közismert elköteleződése az egyetem, az oktatás, a gyógyszerészet, és nem utolsósorban a Társaság iránt az elmúlt 100 év méltó lezárása, egyben egy új évszázad csodálatos nyitánya.



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

Prof. Soós Gyöngyvér

A karriered nagyon jól dokumentált*, milyen közegből érkezte a gyógyszerágazatba?

Patikából.

Patikából?

Tiszasúlyon volt az édesanyám gyógyszerértárvezető, én az officinában, a patikai íróasztalnál írtam a leckémet. Annak idején erre járt a Rákosi Mátyás gőzhajó, amellyel három és fél óra alatt lehetett Szolnokra érn. Majd 1957-ben Pápára költöztünk, édesanyám a híres Karlovitz-patikába került vezetőhelyettesnek. Az '57-es ázsiai influenzajárvány (a spanyolnáthát követő legnagyobb világjárvány volt a H2N2 néven is ismert ázsiai influenzajárvány, melyre Maurice Hilleman amerikai mikrobiológus fejlesztett védőoltást – A Szerk.) alatt segítettem készíteni az amidazofénkúpokot, amikor már az asszisztensek többsége ágyban esett. Az emlékeimbe végleg bevésődött ez a kiválóan felszerelt gyógyszerértár és minta lett számomra, hogy egy szakmailag felkészült tulajdonos hogyan alakítja ki a patikáját.

Miközben a családi hagyományok a közforgalomhoz kötnek, miért maradtál az egyetemen?

Budapesten jártam egyetemre, hallgatóként az analitikán, a Schulek Intézetben kezdtem a diákkori munkát, innen kerültem a gyógyszerési kémiára, Végh Antal professzor úr intézetébe. Végzőskor nem volt státuszom a Budapesti Gyógyszerészkaron, és akkor, szinte váratlanul kaptam meghívást Király Kálmán professzor úrtól a Budapesti Bőrklinikára. A több nyelven beszélő, rendkívül modern gondolkodású

Király professzor úr külföldi szakmai lapokból is tájékozódott, és az egyikben olvasott a San Francisco-i University of California (UCSF) híres „The Ninth-Floor Pharmacy” projektjéről. Az egyetemi kórház kilencedik emeletén, a sebészetben a folyamatosan jelen lévő gyógyszerész felügyelete mellett zajlott az osztályos betegek gyógyszerelése, a gyógyszeres terápia monitorozása. Király Kálmán a „Kilencedik Emeletet” akarta felépíteni itt, a Budapesti Bőrklinikán és tudta, hogy ehhez gyógyszerészre lesz szüksége. Így kerültem én oda 1969-ben, friss diplomás gyógyszerészként, és ez a lépés alapvetően meghatározta az egész pályámat.

„hagyjuk a kort, ez nem dicsőség,
csak egy állapot”

A klinikai gyógyszerészet ekkor lett ismert Magyarországon?

Igen, a külföldi példák alapján, a klinika vezetésének a támogatásával elindult egy szemléletváltás, és ez a klinikai gyógyszerészet modern formájának kialakításához vezetett, amely ma már az egészségügyi ellátás szerves része Magyarországon. Nem volt kérdés, hogy az oktatásban is meg kell találni ennek a helyét. Az 1987-ben elindult Curriculum reform során a 9. szemeszterbe beléptek új tárgyak, így a klinikai gyógyszerészet is, amelynek a tematikáját én dolgoztam ki. Először Budapesten, az Egyetemi Gyógyszerértár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet munkatársaként, majd 2000 szeptemberétől Szegeden is ezzel a tematikával kezdtem meg az oktatást.

Mire maradt idő az oktatáson kívül?

Az 1970-es évektől bekapcsolódtam a gyógyszerbiztonság témájába, kimondhatom, hogy ez a szakterület velem

* Prof. Soós Gyöngyvér szakmai életrajzát tartalmazó laudáció olvasható a Gyógyszerészet 68. számában a 344–45. oldalon, 2024. július. A laudáció elhangzott a Nyiredy Szabolcs Emlékérem átadása alkalmából az MGYT centenáriumi konferenciáján. Készítette: Marosi Attila



Soós Gyöngyvér professor emerita és dr. Tábi Tamás egyetemi docens, a Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézet igazgatója, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság főtitkára. Fotó: Nánási Pál

együtt öregedett. Az elmúlt évtizedekben olyannyira megváltozott a technika, a kutatás, messze nem az, mint amikor elkezdtük a kémcsövekben vizsgálni az anyag viselkedését. Megnőtt a célzott gyógyszerek iránti igény, kifinomult módszerekkel keressük az adott betegségre gyógyírt jelentő hatóanyagot. Nem mondhatom, hogy abszolút pozitívnak tekintem az összes változást, túlteng az adminisztráció, ami gyakran nehezíti a dolgunkat.

Mi jelentette a nagy áttörést a személyes pályádon?

Az MGYT Kórházi Gyógyszerészeti Szervezetével szerveztünk egy francia-magyar kórházi gyógyszerészeti összejevetelt 1991-ben, és ennek okán mentünk Párizsba, egyebek mellett a gigantikus Bichat-Claude Bernard Kórházba. Ott láttam először betegre szóló, tehát unit-dose gyógyszerelést. Hatalmas előkészítő munka zajlott a kórházi gyógyszerertárban, hogy az osztályok szatellita gyógyszerértáraiba egységnyi ada-

gokban kerüljön a gyógyszer, amely biztonságosan kiadható. Ezek után hazajöttem, és azt gondoltam, hogy ezt itthon, a Bőrklinikán – az akkori munkahelyemen – csináljuk meg mi is. Prof. Horváth Attila intézetvezető támogatta az elképzelést, így egy aszisztens segítségével elkezdtük a manuális, betegre szóló gyógyszerosztást. Úttörők lettünk ezen a területen, mintát adva a többi intézménynek.

Idén pontosan 55 éve vagy a pályán. Beszéljünk a korodról?

Hagyjuk a kort, ez nem dicsőség, csak egy állapot. Egyelőre a korom egyébként inkább előnyt jelent, mert ennyi tapasztalattal már illik tudni, hogy mi a fontos a munkában, és általában az életben. Századunk súlyos problémája az értékválság, szinte minden a profitról, az anyagiak felhalmozásáról szól. És közben kérdezem én, miért is? A tradicionális gyógyszerészet az emberközponúságról és a beteg

szolgálatáról szól. Meggyőződése, hogy nekünk, akik pár évtizeddel a fiatalok előtt járunk, erre példát kell mutatni.

Sok szakmai elismerésben volt részed a karriered során. Magad felé tartozol-e valamivel?

Nem vagyok egy elégedett fajta, ugyanakkor nem jel-

lemző rám az sem, hogy hiú álmokat kergetek. Képes vagyok a kompromisszumokra, és megpróbálok az adott körülmények között tenni azt, amit lehet. Ebben a szellemben élem az életem, de nem vagyok álszerű, bizonyos dolgokat azért sikerült megvalósítani az egyetemi munkámban éppúgy, mint a most 100 éves Társaság életében.

TÁBI TAMÁS

Soós Gyöngyvér professzor asszony elmondta, hogy patikában töltötte a gyerekkorát. Te miért választottad ezt a pályát?

Édesanyám könyvtáros volt Mátraházán, a szanatóriumban, édesapám autóvillamossági műszerész, a családban én vagyok az első gyógyszerész. Érdekelt a biológia, a kémia, és tudtam, hogy orvos nem akarok lenni, mert nem szeretem a vért. Gimis koromban Gyöngyösön, a Richter Gedeon nevét őrző patikában voltam gyakorlaton, tetszett, amit láttam, így a Semmelweis Egyetem gyógyszerészkarára jelentkeztem.

Hogy érezted magad az egyetemen?

Szerettem egyetemre járni, kiváló közösség jött itt össze, úgyhogy életre szóló barátságok alakultak ki. A végzés után elkezdtem a PhD-munkát, s utána itt ragadtam a Gyógyszerhatástani Intézetben. Tehát nekem ez az egy munkahelyem volt eddig. Jó pár évig helyettesíteni jártam közforgalmú gyógyszerértárba, amit kifejezetten szerettem. Roppant hasznos volt látni, hogy mi történik a való világban.

Nem hiányzik neked a közforgalom?

Egyéb tevékenységeim mellett ma már nem fér az életembe, hogy helyettesítsek, de próbálok képben maradni. Keresem az alkalmat, amikor a közforgalomban dolgozó kollégákkal beszélhetek, és az MGYT-ben erre szerencsére bőségesen nyílik alkalom.

A most 100 éves MGYT funkciói hogyan változtak meg a korábbiakhoz képest?

Az elmúlt húsz évben lezajlott információs forradalom nem hagyta érintetlenül a Társaságot. Amikor én végeztem az egyetemen, 2001-ben, az internet éppen hogy indulóban volt. A Társaság, és ugyanígy az orvostársaságok és a szakmai továbbképző folyóiratok fő missziója az volt, hogy eljuttassa az információt a szakmának. Most inkább az lett a fontos, hogy el-

tudjunk igazodni a rengeteg információ között. Tehát az MGYT egyik küldetése, hogy szelektált, hiteles információt juttasson el a kollégáknak.

Ezért éri meg a Társasághoz tartozni?

A tájékozottság a mi szakmánkban alapvető, de van ennél még fontosabb. Hiszem, hogy az MGYT legfontosabb funkciója az, hogy aktivizálja az önkéntesen létrejövő szakmai közösséget, akik segítenek egymásnak és tudják egymás fejlődését támogatni. Ebben a modern, rohanó világban egy kicsit mindannyian elvesztünk, de azt látom, hogy egyre nagyobb az igény a fiatalokban is arra, hogy tartozzunk valahová. Senkit ne tévesszen meg a digitális lehetőségek tárháza, a személyes kontaktust semmi nem pótolja. Sokat dolgozunk azért, hogy legyenek társasági események, ahol beszélgethetünk, találkozhatunk a kollégákkal, mert ez építi a gyógyszerész közösséget. Nem mondom, hogy egyszerű dolgunk van. Generációváltás zajlik a Társaságban is. A programok akkor találják meg a kollégákat, ha a helyi közösségek megerősödnek. Látok kiváló példákat, néhány megyei szervezetben, ahol dinamikus vezetők motiválják a kollégákat. Tény, hogy ez sok plusz munkát igényel a helyi szervezetek vezetőitől.

„számomra az a legnagyobb öröm,
hogy egy közösség épül”

A Társaság főtítkáráként rengeteg munkát vállalsz az egyetemi oktatás és az Intézet vezetése mellett. Számodra mi jelenti ebben a munkában a legnagyobb örömet?

Mindig fontos események az életemben, amikor a kollégákkal, a tagokkal találkozom. Jó látni, hogy milyen lelkesen vesznek részt ők is ezeken a programokon, a szakma továbbfejlesztésében. Azt hiszem, számomra az a legnagyobb öröm, hogy egy közösség épül és ebben én is szerepet vállalhatok.



Minorics Renáta

HPV elleni védőoltás – miért, kinek, mikor?

Magyarországon a 12. életévüket betöltött 7. osztályos fiúk és lányok szülői beleegyezés mellett térítésmentesen kaphatják meg a 9 komponensű humán papillomavírus (HPV) elleni védőoltást az iskolai oltási programban. A szülőknek minden év szeptember 15-ig kell nyilatkozniuk a védőoltás felvételéről. A cikk összefoglalja a legfontosabb ismereteket a HPV-fertőzéssel, az általa okozott kórképekkel és a védőoltás alkalmazásával kapcsolatban.

Kulcsszavak: humán papillomavírus, védőoltás, méhnyakrák

HPV vaccination – for what purpose, for who, at what age?

In Hungary, boys and girls aged 12 (school year 7) are offered the 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine free of charge in the school vaccination program having a parental consent. Parents must agree to have their child vaccinated by 15th September of each year. The paper provides an overview of the most important knowledge about HPV infection, diseases it causes and the use of the vaccine.

Keywords: human papilloma virus, vaccine, cervical cancer

BEVEZETÉS

Közel 50 éve jelent meg az a publikáció, amely az akkori tudományos ismeretekhez képest újszerű módon azt állította, hogy a nemi szemölcsök (condyloma) és a méhnyakrák kialakulása is közvetlen összefüggésbe hozható a humán papillomavírus (HPV) okozta fertőzéssel [1]. Napjainkig is csupán néhány daganatos elváltozás esetében sikerült bizonyítani vírus eredetű etiológiai faktort. A felfedezés hosszú távon nem csak további tudományos kutatásokat inspirált, hanem ma már biztosan állíthatjuk, a világ teljes népességének a nemi szemölcsökkel és a méhnyakrákkal kapcsolatos gondolkodásmódját is megváltoztatta, hiszen 2006 óta a HPV elleni védőoltás ajánlott védő-

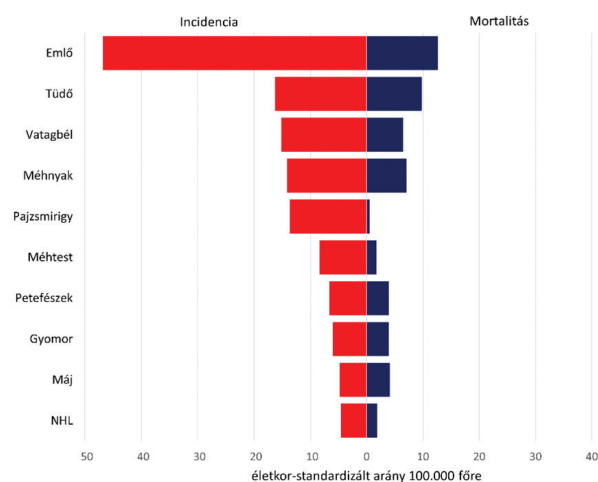
oltásként szerepel több ország, köztük Magyarország vakcinációs programjában, amelynek térítésmentes beadását minden 12. életévét betöltött gyermek szülője kérheti.

A MÉHNYAKDAGANAT ÉS EGYÉB HPV-FERTŐZÉSSSEL ÖSSZEFÜGGŐ DAGANATOK EPIDEMIOLÓGIÁJA

A WHO adatai alapján a világon 2022-ben mintegy 660 ezer új méhnyakdaganatos esetet fedeztek fel és közel 350 ezer a betegséggel összefüggő haláleset történt, amellyel a nők körében a negyedik helyen áll a morbiditási és mortalitási listán (1. ábra) [2]. Különbség fedezhető fel az alacsony és a magas jövedelmű országok között.

Azokban a régiókban, ahol kevésbé adottak a lehetőségek a méhnyakrák megelőzésére, szűrésére, korai diagnosztizálására, illetve megfelelő műtéti és gyógyszeres kezelésére, lényegesen nagyobb a daganattal összefüggő halálozás (2. ábra) [3]. Magyarország ebből a szempontból a magasabb jövedelmű országok közé tartozik, bár még így is a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján a 2018-2020 időszakot tekintve évente mintegy 1000-1500 új méhnyakdaganatos esetet jelentettek és 400-500 haláleset következett be [4].

A legújabb adatok szerint a méhnyakdaganatos esetek 90-95%-a összefüggésbe hozható a HPV-fertőzéssel, valamint ma már az is ismert, hogy egyéb daganatok, mint a hüvely, a szeméremtest, a hímvessző, a végbélnyílás, a szájüreg és a garat rosszindulatú elváltozásai, kialakulásában is alapvető szerepet játszik a HPV [5, 6, 7]. Továbbá a HPV két altípusa áll a genitális szemölcsök megjelenésének hátterében.



1. ábra A 10 leggyakoribb daganatos megbetegedés incidenciája és mortalitása a nők körében 2022-ben.

Forrás: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&group_populations=1&populations=900&types=0_1&sort_by=value1&sexes=2&key=total NHL: non-Hodgkin lymphoma



Minorics Renáta gyógyszerész-ként végzett az SZTE Gyógyszerésztudományi Karán. Végzése óta a Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetben dolgozik, jelenleg mint adjunktus. Bekapcsolódott a gyógyszerhatástani, a biofarmácia, és a molekuláris farmakológia oktatásába. Kutatási területe a szteroidanalógok, szteroidrendszerben ható vegyületek, növényi származékok *in vitro* receptorkötődési, citosztatikus és sejtciklus-reguláló hatásának, valamint *in vitro/in vivo* hormonális hatásának vizsgálata. A Magyar Gyógyszerész Kamara, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság és a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság tagja.

A HPV TÍPUSAI ÉS A MÉHNYAKDAGANAT KIALAKULÁSA

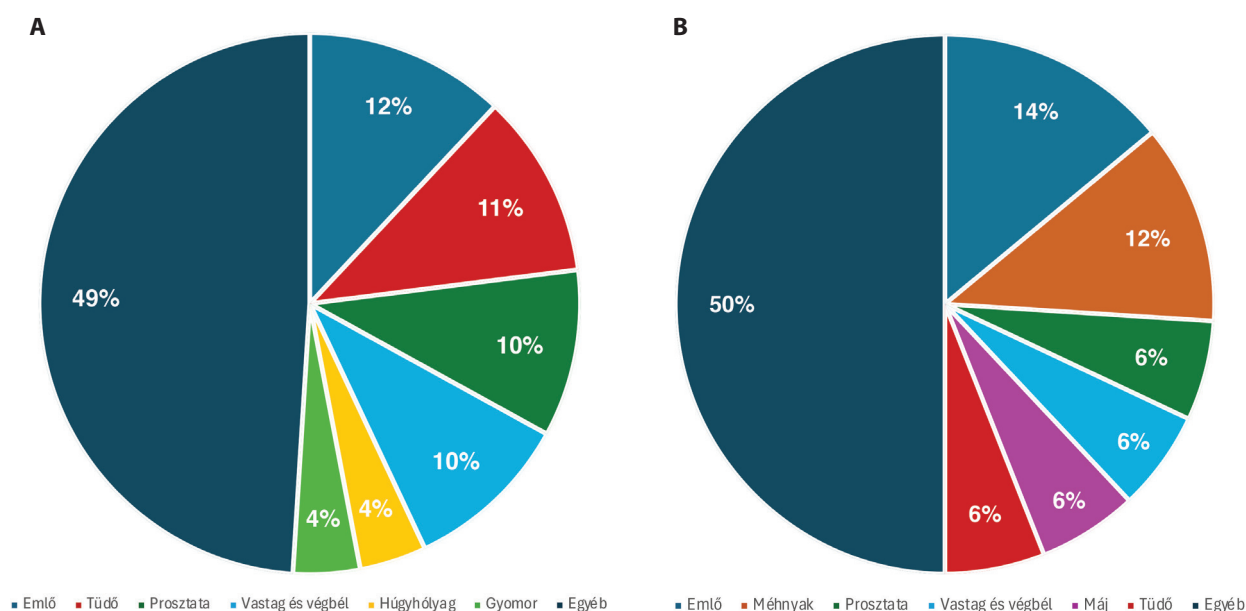
A 60 nanométer nagyságú HPV vírusok kétszálú, cirkuláris DNS-t tartalmaznak egy jellegzetes, ikozahedrális burokba csomagolva (**3. ábra**) [8]. Jelenleg 221 különböző HPV szerkezetét ismerjük, de egyes becslések szerint a számuk több mint 800 is lehet [5]. A vírusokat a burkot felépítő legfontosabb fehérje szerkezetének hasonlósága alapján különböző nemzetségekbe sorolják, mint az alfa, béta, gamma és mű. Az **I. táblázat** foglalja össze a HPV-típusok nemzetségek szerinti és kockázati besorolását, az érintett szövet és a kiváltott rendellenességek típusát.

A HPV-k DNS-e nyolc fehérjét kódol, amelyből kettő, L1 és L2, a vírust borító burkot hozza létre, míg a továbbiak (E1-7) a vírus megsokszorozódását, az új vírus kiszabadulását biztosítják és a megfertőzött sejt osztódás-szabályozó fehérjeinek működését befolyásolják. A burokfehérjék közül az L1 protein játszik döntő szerepet a vírus és a megfertőzött sejt membránjának összekapcsolódásában, amely a fertőzés első lépése. Majd az L2 fehérje segítségével jön létre a vírus bejutása a sejten belülre. Az E6 és E7 fehérjék a megfertőzött humán sejt alapvető molekuláris folyamatainak, mint a sejtosztódási ciklus, a programozott sejthalál, a DNS-javítási mechanizmusok, differenciálódási és sejttöregedési folyamatok, megzavarásával növelik a maradandó DNS-károsodások számát és a malignus transzformáció felé terelik a sejtet [8].

A HPV-k a nyálkahártya vagy a bőr hámrétegének (epithel) sejtjeit fertőzik meg, amely a nyálkahártya esetében szexuális érintkezés során történik, ugyanakkor a bőrt érintő fertőzések bőr-bőr kontaktus útján is kialakulhatnak. A legtöbb szexuálisan aktív felnőtt megfertőződik HPV-vel valamikor az élete során [7]. A vizsgálatok szerint az új HPV-fertőzés kialakulása röviddel a szexuális élet megkezdése után következik be. Ugyanakkor a legtöbb esetben a HPV-fertőzés tünetmentes marad és az immunrendszer a T-sejtek segítségével eltávolítja a vírust a humán

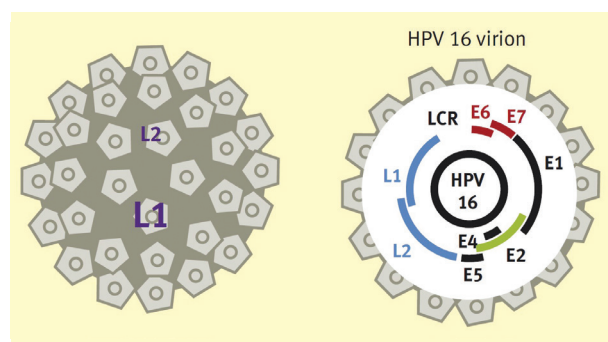
I. táblázat A humán papillomavírus (HPV) típusai és az általuk okozott elváltozások (8 alapján)

Nemzetség	Fertőzés jellege és/vagy helye	HPV típusa	Kiváltott betegség
alfa	magas kockázat, nyálkahártya	HPV-16	méhnyakdaganat szájüregi daganat
		HPV-18	méhnyakdaganat
		HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 és -59	méhnyakdaganat
	alacsony kockázat, nyálkahártya	HPV-6, -11	jóindulatú nemi szemölcsök légzőrendszeri papillomatosis
		HPV-13, -32	szájüregi, körülírt hámszövetet érintő hiperplázia
	jóindulatú, bőr	HPV-2, -3, -27, -57	szemölcsök a bőrön
mű		HPV-1	szemölcsök a bőrön
béta	bőr	HPV-5, -8	epidermodysplasia verruciformisban (EV, „faember-szindróma”) szenvedő személyekből izolált, első bőrön megtalálható HPV-k
		HPV-9, -12, -14, -15, -17, -19-25, -36-38, -47, -49, -75, -76, -80, -92, -93, -96, -98-100, -104, -105, -107, -110, -111, -113, -115, -118, -120, -122, -124, -143, -145, -150-152, -159	laphámsejt daganatos EV-betegek, valamint immunhiányos és immunkompetens betegek
		HPV-4, -48, -50, -60, -65, -88, -95, -101, -103, -108, -109, -112, -115, -116, -119, -121, -123, -126-142, -144, -146-149, -153-158, -161-170	ismeretlen
gamma			



2. ábra Leggyakoribb daganatos megbetegedések eloszlása magas (A) és alacsony (B) jövedelmű országokban 2022-ben.

Forrás: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=108_140_148_180_231_232_270_324_4_408_430_450_454_466_508_562_624_646_694_706_728_729_760_768_800_854_887



3. ábra A humán papillomavírusok (HPV) külső és belső szerkezete.

Forrás: <https://www.semanticscholar.org/paper/Cancer-Prevention%3A-HPV-Vaccination.-Thomas/13e882a70f1385a3d3bb152878a8ba4f22827d22/figure/0> alapján
L1, L2: burokfehérjék és kódoló DNS szakaszok, E1-7: a vírus szabályozó fehérjéit kódoló DNS-szakaszok

szervezetből általában fél-egy év alatt. Egyes, előre nem megjósolható esetekben a fertőzés alacsony aktivitással fennmarad, és némi latenciaidő után a méhnyak alacsony- és/vagy magas fokú intraepithelialis neoplazmájaként (daganatmegelőző állapot) jelenik meg. Ez az állapot két úton alakulhat tovább: i) visszafejlődhet vagy ii) invazív méhnyakdaganattá transzformálódhat [8]. A fertőzést okozó HPV típusától függően a legsúlyosabb daganatmegelőző állapot kialakulása közel 10 évet vehet igénybe, majd pedig az invazív méhnyakdaganat létrejötté újabb 10, vagy akár 20 évig is tarthat [10].

A HPV-FERTŐZÉS DIAGNOSZTIKÁJA

A fertőzés közvetlen igazolása a klinikai mintákból történő HPV DNS-ének kimutatásán alapul, ugyanakkor a módszer érzékenységét és a típusspecifitását számos tényező befolyásolja, így nem használatos a rutindiagnosztikában. További lehetőség a HPV-fertőzés kimutatására a víruszerű részecskék (virus like particles, VLP) jelenlétének detektálása antitestek segítségével (például enzyme linked immunosorbent assay, ELISA – enzim-kötött immunoassay). Sem a méréseknél használatos szerológiai reagensok, sem a mérési eredmények értelmezéséhez szükséges küszöbértékek nem kerültek standardizálásra, így ezt a vizsgálatot sem alkalmazzák a klinikai gyakorlatban [7].

Jelenleg a HPV-fertőzés által okozott szöveti elváltozások kimutatásával történik a vírus kiváltotta kóros állapot diagnosztizálása. Mivel a legrégebben ismert HPV által okozott elváltozás a méhnyakdaganat, klasszikusan a méhnyakból vett szövetminta elemzésével történik a vizsgálat (Papanicolaou-teszt/méhnyakkenet), amely alkalmas már a korai stádiumú, daganatmegelőző állapot kimutatására is [11].

A HPV ELLENI VÉDŐOLTÁS JELLEMZŐI, HATÁSA

A fentiekből kitűnik, hogy a HPV-fertőzés kialakulásának megelőzése védőoltás alkalmazásával szá-

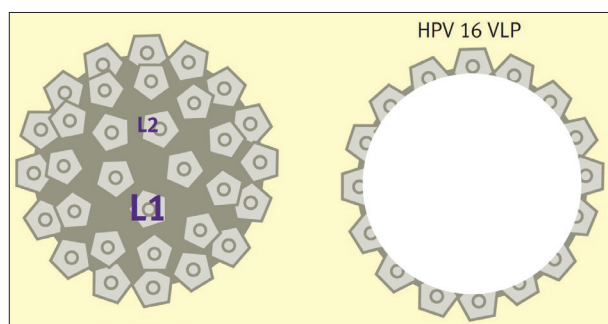


4. ábra A HPV elleni hazai vakcinációs programban alkalmazott Gardasil 9 injekció.

Forrás: <https://www.fiercepharma.com/vaccines/new-phase-3-shows-efficacy-merck-s-gardasil-9-can-last-6-years>

mos előnnyel járhat a védőoltást megkapó személy és a jövőbeli szexuális partnerei számára is, hiszen csökkentheti a HPV okozta betegségek előfordulását és a HPV terjedését a humán populációban [7].

2006 óta rendelkezünk klinikai használatra alkalmas HPV elleni védőoltással a fertőzés megelőzésére. Az első vakcina (Gardasil szuszpenziós injekció) a két leggyakrabban előforduló, magas kockázatú HPV-típus (16, 18) és a két, nemi szemölcsöket okozó típus (HPV-6, -11) elleni védelmet biztosította. Ezzel párhuzamosan, másik gyártó által forgalomba hozott ún. bivalens vakcina (Cervarix szuszpenziós injekció) a HPV-16 és -18 okozta fertőzés megelőzésére alkalmas. 2015-ben engedélyezésre került egy 9-komponensű védőoltás (Gardasil 9 szuszpenziós injekció, **4. ábra**), amely a fent említett HPV-típusokon túl további öt nagy kockázatú HPV-típus (31, 33, 45, 52 és 58) ellen is hatékony [7]. Magyarországon ezt a készítményt alkalmazzák a 12. évüket betöltött gyermekek HPV elleni vakcinációs programjában [11]. Világszerte további két bi- és egy kvadrivalens készítményt alkalmaznak HPV elleni védőoltásként [5].



5. ábra Az immunrendszer aktiválódását kiváltó, nem fertőzőképes vírusszerű részecske (VLP) szerkezete.

Forrás: <https://www.semanticscholar.org/paper/Cancer-Prevention%3A-HPV-Vaccination.-Thomas/13e882a70f1385a3d3bb152878a8ba4f22827d22/figure/0> alapján

L1, L2: burokfehérjék

Mindegyik készítmény azonos hatásmechanizmussal hozza létre az adott HPV-típusok elleni védettséget. A vírus burkában található L1 fehérje megfelelő mértékű immunválaszt képes kiváltani az emberi szervezetben, így a védőoltások a biotechnológiai módon előállított fehérjét tartalmazzák, amely sem daganatkeltő hatással, sem fertőzést kiváltó hatással nem rendelkező VLP-k formájában jut be a szervezetbe (**5. ábra**). A biotechnológiai előállítás során élesztősejtekkel termeltetik a fehérjét, így a 9-komponensű készítmény élesztőből származó fehérjéket is tartalmaz kis mennyiségben. A kívánt hatás elérésének támogatására adjuváns hatású alumínium-hidroxiszulfát-foszfat felületre adszorbeálják az aktív komponenst. A készítmény nem tartalmaz antibiotikumot vagy tartósítószeret [7].

A VEDŐOLTÁS ALKALMAZÁSI MÓDJAI

A HPV elleni védőoltásokat a felkar vagy a comb izmába adják be. Az oltási sor az életkortól és a krónikus betegségektől függően két vagy három injekcióból áll. Ideális esetben a védőoltást a HPV-vel történő első találkozás, azaz az első szexuális érintkezés előtt kell alkalmazni. Így a rutin eljárás szerint a HPV elleni védőoltásokat a 11-12 éves lányok és fiúk esetében használják a HPV-fertőzés és a hozzá társuló kórképek (például méhnyak- vagy szájüregi és garatdaganatok stb.) megelőzésére. Ebben az esetben az első oltás után a második oltást 6–12 hónappal később kell felvenni. A vakcináció már 9 éves korban is elkezdhető. A 15 évesnél idősebbeknél három adagos oltási sort kell alkalmazni. Az első dózis után 1-2 hónappal következik a második, majd az első dózis után 6 hónappal a harmadik dózis beadása. Ugyanezt a protokollt kell követni immunkompromittált betegeknél, akiknél a sejtes és a humorális immunitás aktivitása csökkent (például autoimmun betegek, transzplantált személyek, HIV-fertőzöttek, immunsuppresszív kezelésben részesülők stb.), mert esetükben elmaradhat a vakcinációra adott immunválasz [7].

A HPV elleni védőoltás más életkorral összefüggő védőoltásokkal egy időben is beadható (például diftéria-pertusszisz emlékeztető oltás 11 éves korban, tetanusz- vagy poliomyelitisoltások), ezzel is növelve a hajlandóságot a védőoltások ajánlott időben történő felvételére. Ugyanakkor nem engedélyezett a védőoltások azonos fecskendőbe történő felszívása, tehát minden egyes védőoltást külön injekcióként, különböző anatómiai helyre adnak be [7, 12].



Ajánlott az ún. felzárkóztató immunizálás minden olyan személynél, aki nem részesült a teljes oltási sorban a 26. életévig. E kor felett már nem mutatható ki jelentős népegészségügyi előny az oltás alkalmazása után. 45 évesnél idősebb személyek immunizálására nem engedélyezték a forgalomban lévő HPV elleni védőoltásokat [7].

Azoknál a szexuálisan aktív személyeknél, akik már egy vagy több HPV-típussal megfertőződtek, a védőoltás kevesebb előnnyel járhat. Ugyanakkor azon HPV-típusok ellen védelmet nyújt a védőoltás, amelyekkel még nem találkozott az adott személy. Ezekben az esetekben érdemes felhívni a figyelmet arra, hogy a profilaktikus céllal alkalmazott védőoltás nem rendelkezik terápiás hatással a már kialakult HPV-fertőzéssel, nemi szemölcsökkel vagy egyéb HPV-vel összefüggő elváltozásokkal szemben [7]. Valamint egy olyan klinikai vizsgálatból, amelyben a 9 komponensű HPV elleni védőoltás hatékonyságát vizsgálták 16–26 éves nők körében, ismert, hogy a hormonális fogamzásgátlás nem befolyásolja a védőoltásra adott típusspecifikus immunválaszt [12].

A VEDŐOLTÁS HATÉKONYSÁGA

A HPV elleni védőoltások hatékonyságát különböző szempontok szerint értékelték a klinikai vizsgálatokban, mivel többféle kórkép kialakulása ellen nyújthatnak védelmet. Ugyanakkor minden esetben az érdeklődés középpontjába állt a hatékonyság és a védőoltás alkalmazásakor mért életkor összefüggése.

Egyes vizsgálatok végpontja a HPV-fertőzés kialakulása volt. Függetlenül attól, hogy a vizsgálati személyek milyen típusú HPV elleni védőoltást (bi- vagy kvadrivalens) kaptak, minden esetben igen magas hatékonysággal előzték meg a védőoltásban szereplő HPV-típusokkal történő megfertőződést [13]. Ez az eredmény már akár az oltási sor befejezése előtt is kimutatható volt. A legtöbb vizsgálat szerint magasabb volt a védőoltás hatékonysága azoknál a személyeknél, akik fiatalabb korban, általában 18 éves kor előtt, kapták meg az oltást [13]. A vizsgálatok nemtől és szexuális irányultságtól függetlenül is hatékonyak találták a vizsgált HPV elleni védőoltásokat [13].

Több klinikai vizsgálatban értékelték a kvadrivalens HPV elleni védőoltás hatékonyságát a nemi szemölcsök kialakulása szempontjából. Ebben az esetben kevésbé volt egybehangzó a vizsgálatokat végző kutatók következtetése a vakcina hatékonyságával kapcsolatban. Ettől függetlenül a vizsgálatok

többségében meggyőzően kimutatták, hogy a négykomponensű oltás is abban az esetben mutat nagyobb hatékonyságot a nemi szemölcsök ellen, ha fiatalabb életkorban kapták meg a vizsgálati személyek [13]. Az adatok alapján a 18 éves életkor után beadott védőoltásoknak csökkent jelentősen a hatékonysága.

A HPV elleni védőoltások hatékonyságának értékelésekor az egyik legfontosabb kérdés az, hogy az oltás milyen mértékben képes kivédeni a méhnyakban a fertőzés hatására kialakuló daganatmegelőző állapotot. A vizsgálatok szinte egybehangzóan kimutatták, hogy a fiatalabb életkorban (általában 18 éves kor előtt) kapott védőoltás előzi meg a leghatékonyabban a méhnyak kóros elváltozásait [13]. Ugyanakkor két olyan vizsgálat is ismert, amelyben bár a 16–18 éves kor előtt alkalmazott védőoltás volt a leghatékonyabb, a 18–20 éves kor után beadott oltás hatékonysága is még számottevő volt [13].

Utolsó vizsgálati végpont a méhnyakdaganat kialakulásának megelőzése volt. A vizsgálatok egyöntetűen kimutatták a HPV elleni védőoltás hatékonyságát azoknál, akik 17 évesnél fiatalabb korukban kapták meg az oltást [13]. Egy Svédországban végzett vizsgálat szerint bár a HPV elleni védőoltás hatékonysága a 17 évesnél fiatalabb korban történő beadáskor a legmagasabb, 17 éves kor után alkalmazva is kimutatható a hatékonysága a nem oltottakkal szemben [14].

Ezekkel az eredményekkel összhangban állnak az amerikai betegségmegelőző központ (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) által 2021-ben készített összefoglaló megállapításai a HPV elleni védőoltások hatékonyságáról [7].

A védőoltás hatékonyságával kapcsolatban fontos kérdés még a hatás fennmaradásának időtartama és az esetleges emlékeztető oltások szükségessége. Mivel még 20 év sem telt el az első HPV elleni védőoltás forgalomba kerülése óta, egyelőre erre a kérdésre csak korlátozott módon tudunk válaszolni. Az egyik leghosszabb utánkövetéses klinikai vizsgálatban észak-európai nők bevonásával mintegy 14 éven keresztül gyűjtöttek adatokat a HPV okozta kóros elváltozások előfordulásáról és a vérben kimutatható HPV-típusok elleni antitestek mennyiségéről. A kvadrivalens védőoltást megkapó személyek között csupán egyetlen esetben mutatták ki a legenyhébb fokú daganatmegelőző állapotot. A többször is elvégzett antitest titer meghatározások eredménye szerint nem csökkent a személyek immunitása a védőoltásban megtalálható HPV-típusok ellen, amely arra utal, hogy nincs szükség emlékeztető oltás alkalmazására [15].

II. táblázat A HPV elleni védőoltással kapcsolatban felmerülő leggyakoribb kérdések/tévhitek és az ezekre adható szakmailag megalapozott válaszok és magyarázatok (16 alapján)

Kérdések/tévhitek	Szakmai válasz/magyarázat
A HPV elleni vakcinákat csak a rákmegelőző állapotok kivédésére tesztelték és nem a méhnyakrák kivédésére.	Mivel a HPV okozta daganatok kialakulása évtizedekig is tarthat, az első klinikai vizsgálatokban a rákmegelőző állapotokat jelölték ki a vizsgálatok végpontjának. A védőoltás bevezetése után több mint egy évtizedig folytatott utánkövetéses vizsgálatok kimutatták a HPV okozta daganatok előfordulásának csökkenését is a védőoltást felvevők körében.
Ha rendszeresen részt veszek a méhnyakrákszűrésen, miért van szükségem védőoltásra?	A méhnyakkenet vizsgálata nagyon hatékonyan csökkenti a méhnyakrák előfordulási gyakoriságát, ugyanakkor a HPV elleni védőoltás a méhnyakrákon kívül egyéb HPV okozta daganatok, valamint már a rákmegelőző állapot kialakulását is kivédi (ezt lehet kimutatni a kenet vizsgálatokor), amely így csökkentheti a kezelési költségeket.
A HPV elleni védőoltásokat nem tesztelték eléggé.	A HPV elleni védőoltást a bevezetése előtt csak az USA-ban több tízezer önkéntes részvételével lezajlott klinikai vizsgálatokban tesztelték. A HPV-vakcina bevezetése, azaz 2006 óta több nagylétszámú klinikai vizsgálat is megerősítette a HPV elleni védőoltás hatékonyságát.
A HPV elleni védőoltás nem biztonságos, mert halált okozhat.	A HPV elleni védőoltás beadása után bekövetkezett minden halálesetet jelentettek a hatóságoknak és megtörtént ezek kivizsgálása, amelyek során nem találtak bizonyítékot bármilyen összefüggésre a védőoltás beadása és a halálesetek között. Egy több mint 2 millió olyan tinédzser és fiatal felnőtt bevonásával végzett vizsgálat, akik elhunytak bármilyen védőoltás beadása utáni egy évben sem mutatott egyértelmű kapcsolatot a védőoltások és a halálesetek bekövetkezése között. Egyetlen olyan tinédzserről tudunk, aki a HPV elleni védőoltás beadása után egy hónapon belül hunyt el.
A HPV elleni védőoltás nem biztonságos, mert autoimmun betegséget okozhat.	Több olyan klinikai vizsgálat is ismert, amelyekbe több százezertől 3 millióig terjedő számban vontak be vizsgálati személyeket és semmilyen egyértelmű kapcsolatot nem találtak a HPV elleni vakcina és az autoimmun betegségek kialakulása között.
A HPV elleni védőoltás nem biztonságos, mert a petefészek működési rendellenességét okozhatja.	Néhány olyan esetismertetés alapján terjedt el ez az elképzelés, amelyek valójában nem mutattak ki kapcsolatot a HPV elleni védőoltás és a petefészek működési rendellenessége között. Tulajdonképpen a korai petefészek-elégtelenség sokkal gyakoribb betegség, mint gondolnánk, minden 10.000 fiatal nőből körülbelül egyet érint függetlenül a HPV elleni vakcina alkalmazásától.
Testünk nagyon hatékonyan képes a HPV-fertőzés ellen fellépni, az immunrendszer a vírus 90%-át ártalmatlanná teszi.	Szerencsések vagyunk, hogy az immunrendszerünk ilyen nagy arányban képes a HPV-fertőzést ártalmatlanítani, ugyanakkor a HPV-fertőzés olyan gyakori, hogy a nagyfokú elimináció ellenére is számos esetben alakul ki a fertőzés és következményei. Mivel nem tudjuk, hogy ki képes a HPV-fertőzést eltávolítani a szervezetéből és ki nem, minden tinédzser beoltásával lehet őket megvédeni a fertőzéstől.
Megtörténhet, hogy elmúlik a védőoltás hatása?	A HPV elleni védőoltás a természetes vírusfertőzéstől erősebb immunválaszt hoz létre. Az utánkövetéses, nagy létszámú klinikai vizsgálatok szerint hatása legalább 5-10 évig folyamatosan fennáll. Valamint a védőoltás hatékonysága jobb, ha fiatalabb életkorban alkalmazzák, ezért kell csak két dózist beadni 15 éves kor előtt, míg 15 év felett már három injekció alkalmazása szükséges.
A gyerekek 12 éves korban szexuálisan nem aktívak, így a HPV-fertőzés kockázata alacsony.	Érdemes tudni, hogy a 15 éves korosztályban a fiúk 16%-a és a lányok 11%-a már élt nemi életet, és a 17 éves korosztály közel fele szexuálisan aktív. A védőoltás fiatal életkorban történő beadása a legjobb lehetőség, hogy biztosan még az első szexuális kapcsolat előtt kialakuljon a védettség.
Nem hordozza magában a védőoltás azt az üzenetet, hogy következmények nélkül élhetnek szexuális életet?	Több vizsgálat eredménye is azt mutatja, hogy a HPV elleni védőoltást megkapó tinédzserek nem élnek aktívabb szexuális életet, illetve nem jellemző rájuk a nagyobb kockázatvállalás a nem oltott tinédzserekkel összehasonlítva.

A VEDŐOLTÁS BIZTONSÁGOSSÁGA

A HPV elleni védőoltásokat általában jól tolerálják a védőoltást megkapó személyek. Ezt támasztják alá a vakcinával még az engedélyezés előtt történt vizs-

gálatok és gyakorlati alkalmazás alatti értékelések eredményei is [7]. A klinikai vizsgálatok alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén kialakuló tünetek (például fájdalom, bőrpír, duzzanat), amelyet az immunizáltak



20–90%-a tapasztalt. Nem volt jelentős különbség a lázas tünetek megjelenési gyakoriságában a placebo- és a kezelt csoport között az oltás beadása után 15 napon belül.

Nagyon ritkán számítani lehet anafilaxiás reakció kialakulására, amelynek hátterében a kvadrivalens és a 9 komponensű készítmény esetében az injekcióban megtalálható, élesztőből származó kis mennyiségű fehérje állhat. Ebből kifolyóan, a vakcina beadása ellenjavallt olyan személynek, akiről ismert, hogy azonnali túlérzékenységi reakcióval reagál az élesztőre [7].

Az Egyesült Államokban 2015 és 2017 között mintegy 839 000 adag 9 komponensű védőoltás beadása során a fentiekén kívül nem azonosítottak egyéb biztonságossági problémákat [7]. Az időnként jelentett ájulások mellékhatások megelőzésére javasolt, hogy a védőoltás beadása mindig ülő helyzetben történjen, és a beoltott személyeket a vakcinációt követően körülbelül 15 percig meg kell figyelni [7, 12].

TÉVHITEK ÉS VÁROSI LEGENDÁK A VEDŐOLTÁSRÓL

Bár az elmúlt évtizedek alatt hatalmas mennyiségű, szerteágazó és egymást alátámasztó információ gyűlt össze a HPV-típusokról, az általuk okozott egészségügyi problémákról és a HPV elleni védőoltások hatékonyságáról és biztonságosságáról, világszerte jellemző, hogy a HPV elleni védőoltás felvétele még mindig alacsonyabb arányú az érintett korosztályokban, szemben egyéb védőoltásokkal (például tetanusz, diftéria, pertusszisz és meningococcus) [16]. Több vizsgálat célja volt a vakcinációval kapcsolatos bizonytalanság okainak felderítése, amelyek során különböző, a védőoltás elfogadottságát negatívan befolyásoló tévhitre és félreértésre derült fény. Egy 2019-ben megjelent összefoglaló közlemény gyűjtötte össze és válaszolta meg tudományos igényességgel ezeket a kérdéseket azaz a céllal, hogy segítse az egészségügyi szakemberek kommunikációját az érintettekkel a HPV elleni védőoltással kapcsolatban felmerülő aggodalmakról [16]. A II. táblázat a közleményen alapulva felsorolja a felmerült kérdéseket és tévhiteket és az ezekhez tartozó magyarázatokat.

ÖSSZEFOGLALÓ

A világ felnőtt, szexuálisan aktív populációja az élete során valamikor átesik HPV-fertőzésen. Bár az immunrendszerünk hatékonyan képes felvenni a harcot a vírus ellen, még nem teljesen ismert okok miatt az egyes esetekben perzisztáló fertőzés a megtámadott hámsejtek malignus transzformációját váltja ki. A HPV okozta daganatos elváltozások, köztük a méhnyakdaganat és daganatmegelőző állapota azon kevés daganatos megbetegedés közé tartozik, amelyek kialakulása megelőzhető védőoltás meghatározott korban történő beadásával. Az eddigi adatok alapján a védőoltás hatékonysága az oltás beadáskor szexuális életet még nem élő lányokban és fiúkban a legnagyobb. A védőoltás nemcsak az immunizált személy, hanem a jövőbeli szexuális partnerei számára is előnyös, hiszen meggátolja a fertőzés terjedését. Ugyanakkor a jelenlegi vakcinák nem hoznak létre védeltséget minden magas kockázatú HPV-típussal szemben, így a nőknél 25 és 65 év között továbbra is ajánlott a rendszeres méhnyakrák-szűrés. Az elmúlt közel két évtized klinikai vizsgálatait és az oltások forgalomba hozatala óta történt mellékhatás bejelentések alapján a HPV elleni védőoltás biztonságos, enyhe, múló mellékhatásokat okoz. Bár a HPV elleni védőoltások alkalmazhatóságát, hatékonyságát és biztonságosságát több szempont alapján is bizonyították, mégis más védőoltásokhoz viszonyítva alacsony immunizációs hajlandóság figyelhető meg világszerte. Ennek hátterében az érintett személyekben megfogalmazódó, de megnyugtatóan nem megválaszolt kérdések és a közösségekben terjedő tévHITEK mutathatók ki, amelyekre tudományosan megalapozott, mégis közérthető magyarázatok, válaszok minél szélesebb körben történő átadása a gyógyszerészek és más egészségügyi szakemberek kompetenciája.

Irodalom

1. zur Hausen H, Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res. 1976;36:794. — 2. GLOBOCAN: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&group_populations=1&populations=900&types=0_1&sort_by=value1&sexes=2&key=total. letöltve: 2024. 07. 10. — 3. GLOBOCAN: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=108_140_148_180_231_232_270_324_4_408_430_450_454_466_508_562_624_646_694_706_728_729_760_768_800_854_887. letöltve: 2024. 07. 10.
- A cikkhez tartozó teljea irodalomjegyzék az mgyt.hu oldalon elérhető.

SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

Levelező szerző: kanizsaine.minorics.renata@szte.hu

Bertalan Lóránt^{1, 2, 3}

Digitális egészségügy – okostelefon-alkalmazások a gyógyszeres terápiában

A magyar elektronikus egészségügy EgészségAblak alkalmazása

Ahogy az egészségügyi szakemberek és a betegek egyaránt felismerik a digitális eszközök által nyújtott előnyöket, az elérhető árú és fejlett okoseszközöket egyre szélesebb körben használják egészségügyi célra, az idősebb, naponta gyógyszerrel használó generáció tagjai is. A mobilalkalmazások egyre fontosabb szerepet töltenek be a gyógyszeres terápiában, különösen a krónikus betegségek kezelésében és az öngyógyítás támogatásában. Az EgészségAblak és hasonló alkalmazások segíthetnek a betegeknek és hozzátartozójuknak, hogy jobban megértsék állapotukat, kövessék gyógyszeres kezelésüket, hatékonyabban kommunikáljanak egészségügyi szolgáltatóikkal és kiismerjék magukat az ellátórendszerben.

Kucsszavak: digitális egészségügy, mobiltelefon alkalmazás

A DIGITÁLIS EGÉSZSÉGÜGY OKOSTELEFON-ALKALMAZÁSAI

A digitális egészségügy (Digital Health) WHO-definíciója szerint az a tudományág és tevékenység, amely a digitális technológiák fejlesztésével és használatával foglalkozik az egészség javítása érdekében. Digitális egészségügy új definíciója kiterjeszti az eHealth (elektronikus egészségügy) fogalmát az okoseszközökkel csatlakoztatott felhasználókra is. Az új fogalom magában foglalja a digitális egészségügyi technológiák egyéb felhasználási módjait is, például az IOT-t (Internet of Things/Dolgok Internete: hálózatokon egymással kommunikáló eszközöket és berendezéseket), az AI-t (artificial intelligence), vagyis a mesterséges intelligenciát, a Big Datát (hatálos és gyorsan változó adathalmazok feldolgozását) és a robotikát is [1].

Az okos telefonok megjelenésével a 2010-es évektől egy új információ- és kommunikációtechnológia (information and communication technology, ICT) terület fejlődése robbant be, amely az egészségügyben is új lehetőségeket kínált. Az mHealth (mobil egészségügy) az eHealth (elektronikus egészségügy) egyik

Digital health Smartphone applications in pharmacotherapy

As healthcare professionals and patients alike recognise the benefits of digital devices, affordable and advanced smart devices are increasingly being used for healthcare purposes, including by members of the older generation who use medicines on a daily basis. Mobile apps are playing an increasingly important role in drug therapy, particularly in the management of chronic diseases and in supporting self-medication. HealthWindow (EgészségAblak) and similar apps can help patients and their relatives to better understand their condition, track their medication, communicate more effectively with their healthcare providers and navigate the care system.

Keywords: digital healthcare, mobile apps

alszegmense, minden olyan hordozható alkalmazás, eszköz vagy technológia, amelyet az egészségügy területén használunk.

Manapság az mHealth fejlesztési irányok fókuszában a mesterséges intelligencia által vezérelt diagnosztikai és terápiás döntéstámogatás, a biztonságos egészségügyi adatkezelést szolgáló blokklánc-technológiák, a prediktív elemzéseket előállító gépi tanulás, valamint az egészségügyi rendszerekbe való minél jobb integrálás szerepel [2].

MOBILALKALMAZÁSOK A GYÓGYSZERES TERÁPIÁBAN

A mobilalkalmazásoknak kiemelt jelentőségük van a gyógyszeres terápiában is. A mobilalkalmazások előnyei közé tartozik a könnyű elérhetőség, az alacsony költségek és a krónikus betegségek kezelésére alkalmas változatos funkcionalitás, eszköztár [3]. Összefoglaló tanulmányok azt mutatják, hogy a mobilalkalmazások használata jelentősen javította a gyógyszerterápiás hűséget és együttműködést a krónikus betegeknél [3, 4].

Bár ismert, hogy a kezelések sikerének kulcsfontosságú tényezője a személyes, élő terápiás kapcsolat



Bertalan Lóránt az Egészséginformatikai Szolgáltató és Fejlesztési Központ Nonprofit Kft. (ESZFK) – jogelőd az Országos Kórházi Főigazgatóság (OKFŐ) – eRecept és eEgészségügy vezető szakértője. 17 éve foglalkozik egészségügyi informatikával: IT cégek szakértőjeként részt vett orvosi vény-író szoftverek, klinikai gyógyszerelési

és döntéstámogató, illetve egészségügyi ágazati informatikai rendszerek fejlesztésében, bevezetésében. A Semmelweis Egyetem címzetes egyetemi tanár mesteroktatója, ahol az Egészségtudományi Karon 16. éve oktatja a Gyógyszeratan, Terápiás ismeretek, Gyógyszerbiztonság, Vény Nélkül... tárgyakat. 2018 óta mind a négy magyar orvosegyetemen tart előadásokat, képzéseket az elektronikus egészségügy és digitalizáció témakörben. A Menedzsment, Egészség-gazdaságtan és Egészségügyi Informatika Szakmai Kollégium Tanácsának tagja 2018–2021 között. A Neumann János Számítógéptudományi Társaság Orvos-biológiai Szakosztályának vezetőségi tagja, 2023-tól elnöke. Számos szakmai cikk és szakkönyvfejezet szerzője, rendszeresen tart előadásokat konferenciákon, publikál szakmai és lakossági folyóiratokban.

a gyógyító és a beteg között, a személytelen mobilalkalmazások mégis fontos kiegészítői lehetnek a kezeléseknél. A mobilappok támogathatják a terápiát tünet- és állapotmonitorozó funkciókkal, emlékeztetőkkel, tájékoztató- és edukációs eszközökkel és közösségi funkciókkal, amelyek lehetővé teszik az egészségkapcsolatos célok meghatározását, illetve az előrehaladás, jóllét vagy egészségállapot követését, megosztását [5]. Tanulmányok alapján az okostelefon-alkalmazások használata hozzájárulhat a teljes terápiás adherencia növekedéséhez [6].

A jövőbeli fejlesztéseknek nemcsak az ideális funkcionalitás megteremtésére és a szolgáltatók alacsony költségeire kell figyelniük, hanem olyan alkalmazásokat szükséges létrehozniuk, amelyek betegközponterek, felhasználóbarátok és az adatvédelem szempontjából maximálisan biztonságosak [3]. A technológiai fejlődésnek köszönhetően a mai emberek képesek nyomon követni saját egészségi állapotukat. Az okoseszközök és applikációk is segíthetnek, hogy aktívabb szerepet vállaljanak saját egészségük megőrzésében és a betegségek felismerésében és kezelésében.

Napjainkban nagy divat a fiatalabb generációknál az úgynevezett „self-tracking” vagyis a saját vitális paraméterek, mint például pulzus, mozgás, alvás, véróxigén, vérnyomás stb. állapotkövetése. Az egyén (a beteg) szenzorokkal ellátott viselhető

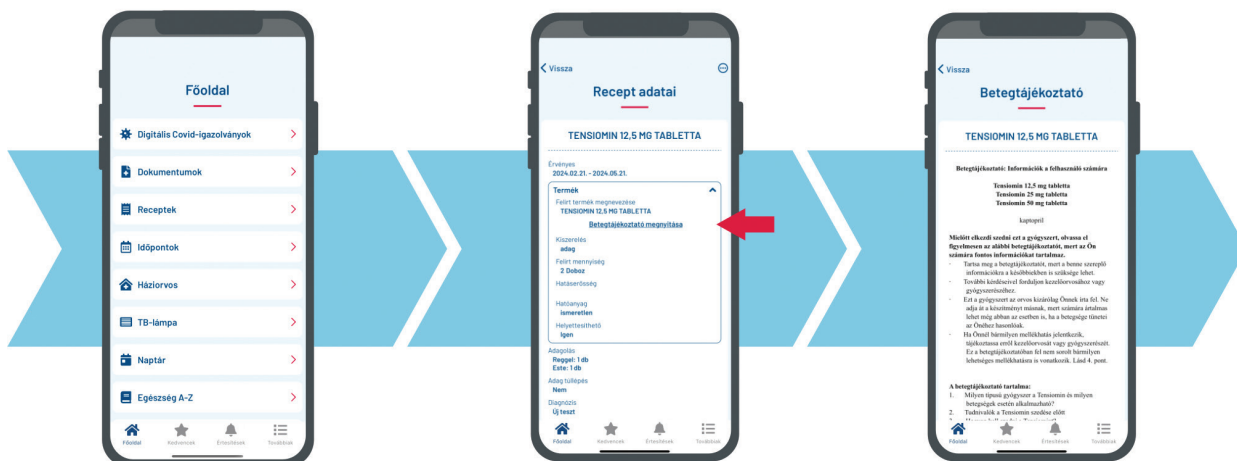


1. ábra EgészségAblak applikáció

okoseszközök (például: okosóra, okoskarkötő) segítségével monitorozza és naplózza napi aktivitását, élettani paramétereit. A bevizsgált, hitelesített és orvostechnikai eszközöknek minősített (CE jelölésű) viselhető készülékekről származó adatok felhasználhatók a gyógyszer szedő páciensek gyógyszeres terápiájának szakszerű kontrolljára. A nem hitelesített eszközökből származó mérési adatok csak az egyén számára szolgálhatnak tájékoztatásként, jelzésként.

„A gyógyszerész-beteg interakció hagyományos gyakorlata paradigmaváltás előtt áll, amelyet az információtechnológiai fejlődés és a szakmai irányelvek szerinti működési és standardizálási törekvései is befolyásolnak.”

A diabetes kezelésében például a mobilapplikációk használata – a vércukornapló napi automatikus vezetése és megoszthatósága mellett – javíthatja a speciális diéta, életmód és gyógyszeres kezelés betartását. Ilyen magyar orvosi mintaalkalmazás például a Dcont® [7], ahol a cukorbetegség rögzíthetik inzulin- és szénhidrátbevitelüket, fizikai aktivitásukat, melyek megjelenítésre kerülnek a Dcont® eNAPLÓ webes Adatelemző felületen (www.dcont.hu). Az új fejlesztéseknek köszönhetően a mért adatok betölthetőek az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér Patient Health Record (EESZT PHR-be), a beteg személyes egészségmappájába is. A meghatalmazott kezelőorvos az EESZT Ágazati portál E-Egészségügy / Telemedicina / Adatok megjelenítése menüpontban a beteg tájszámával belépve távolról is hozzáfér az összekapcsolt vércukornaplóhoz, teljes képet kapva a beteg jelenlegi és múltbeli anyagcserehelyzetéről. Ez az EESZT egyik telemetria és telemonitoring miniszterhivatali szolgáltatása. A DCont® projektben gyógyszerészek jelenleg nem vesznek részt.



2. ábra Gyógyszeres eRecept és betegtájékoztató az EgészségAblak applikációban

A mobilapplikációk elősegíthetik a betegek helyes döntéshozatalát és egészségudatosságát, az időben való orvoshoz, gyógyszerészhez fordulást, elkerülve az állapotromlást, súlyos szövődményeket, a gyógyszeres kezelések nemkívánatos hatását, növelve az életminőséget és csökkentve a kezelésekkel kapcsolatos költségeket.

A GYÓGYSZERES TERÁPIÁT TÁMOGATÓ MOBILALKALMAZÁS-TÍPUSOK [8-11]

- **Adherenciaalkalmazások**

Segítenek a betegeknek a gyógyszerbevitel időzítésében és nyomon követésében, emlékeztetőket és naptárakat biztosítva a gyógyszeres kezelési tervhez.

- **Egészségügyi napló alkalmazások**

Lehetővé teszik a betegek számára, hogy rögzítsék a gyógyszeres kezelésük információit, így a gyógyszeradagokat, mellékhatásokat és a közérzet változásait.

- **Interaktív oktatási alkalmazások**

Tájékoztatást nyújtanak a betegeknek a gyógyszereikről, azok hatásmechanizmusáról és a helyes gyógyszerhasználatról.

- **Döntéstámogató alkalmazások**

Segítenek a betegeknek és az egészségügyi szakembereknek a gyógyszeres kezelési lehetőségek közötti választásban, klinikai irányelveket és ajánlásokat biztosítva.

- **Kommunikációs platformok**

Lehetővé teszi a betegek számára, hogy közvetlenül kapcsolatba lépjenek orvosaikkal vagy gyógyszerésze-

ikkel, kérdéseket tegyenek fel és tanácsokat kérjenek (telemedicina-, telefarmácia-szolgáltatások).

- **Monitorozó alkalmazások**

Vezeték nélkül csatlakoznak egészségügyi eszköz-
kökhöz, mint például vérnyomás- vagy vércukormé-
rők, és segítenek az adatok nyomon követésében és
elemzésében.

- **Integrált kezelési platformok**

Összekapcsolják a gyógyszeres kezelést más egészségügyi tevékenységekkel, például *diéta vagy testmozgás*, egy átfogó egészségmenedzsment cél érdekében.

Külföldi gyógyszerértékesítési hálózatok – vásárlói kedvezményeket nyújtó, főként kereskedelmi célú – gyógyszerértékesítési applikációiban is találunk gyógyszeres terápiát támogató szolgáltatásokat (például: gyógyszer-szedési emlékeztető, mérési naplók), a gyógyszerárban forgalmazott termékek megrendelését, vények foglалását, újraírását (úgynevezett „refill”) támogató funkciók mellett.

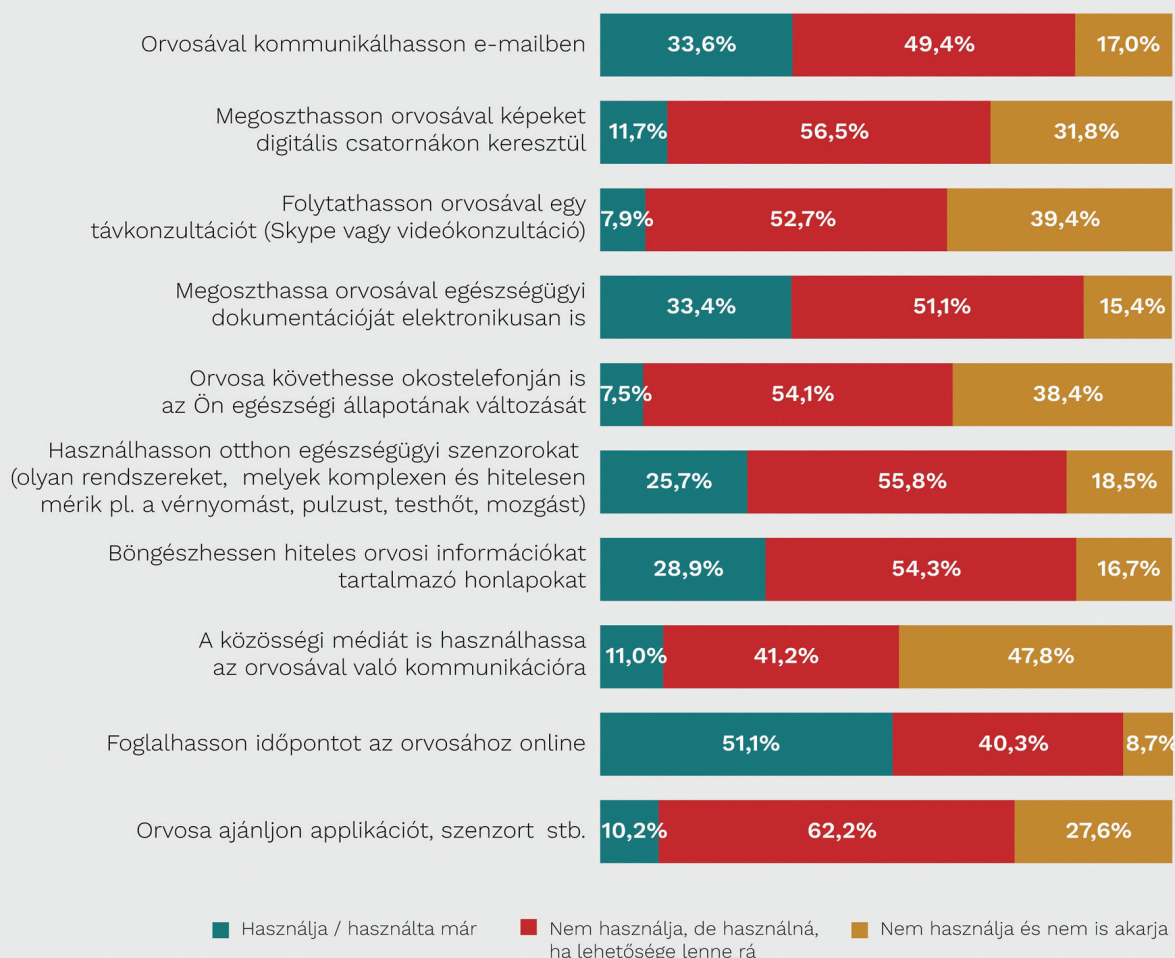
A betegnek (hozzátartozójának) az alkalmazások kiválasztása előtt javasolt konzultálni kezelőorvosával, gyógyszerészével, hogy a választás a beteg egyedi igényeinek megfelelő legyen.

“Az egészségügyben a mobilapplikációk, így az EESZT-hez kapcsolt EgészségAblak integrálása az ellátórendszerhez, hozzájárulhat a szolgáltatások hatékonyságának növeléséhez, a betegellátás minőségének és a betegbiztonság javításához, illetve az alacsonyabb kockázatú, gyorsabb és eredményesebb gyógyszeres terápiához, gyógyuláshoz.”



A DIGITÁLIS TECHNOLOGIÁKRA VONATKOZÓ LAKOSSÁGI IGÉNYEK

Az alábbi lehetőségek közül melyeket használja és melyeket használná, ha lehetősége lenne rá?



3. ábra Lakossági reprezentatív felmérés a digitális egészségügyi megoldásokkal kapcsolatos tudásról, attitűdökről, lehetőségekről – 2024. február, Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet

AZ EGÉSZSÉGABLAK-ALKALMAZÁS GYÓGYSZERES TERÁPIÁT SEGÍTŐ FUNKCIÓI

Az *EgészségAblak* okostelefon-alkalmazás (1. ábra) az elmúlt évben számos új szolgáltatással bővült, amelyek hozzájárulnak ahhoz is, hogy a betegek tudatosabbá, tájékozottabbá váljanak, ezzel javítva az orvos-beteg-gyógyszertár együttműködést is.

A rangos szakmai elismeréssel is díjazott [12] alkalmazást már több mint 3 millióan töltötték le, havonta átlagosan 2,5 milliószor jelentkeznek be, és innen eddig mintegy 9 millió dokumentumot töltöttek le az állampolgárok.

Már a fejlesztések első szakaszában elérhetővé váltak az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térbe feltöltött gyógyszeres- és gyógyászati segédeszköz-receptek, illetve egészségügyi dokumentumok.

A fejlesztéseknek köszönhetően valamennyi, az EESZT-be feltöltött dokumentum már visszamenőleg is kereshető, szűrhető, megjeleníthető és letölthető az applikációban.

Az aktív, vagyis a kiváltásra váró receptek mellett, a vényelőzmények is megtekinthetők, így a kiváltott vagy lejárt receptek. A funkció segítségével így már könnyen visszakereshetők a korábbi vények adatai: például a felírt termékek neve, az orvosi utasítások,

készítmények hatóanyagai, adagolása, és a gyógyszer betegtájékoztatója is [13].

Az applikációból is elérhető betegtájékoztatók (2. ábra) értelmezésében, az itt előforduló szakmai fogalmak magyarázatában, a gyógyszerek nemkívánatos hatásainak személyre szabott ismertetésében, illetve az egyén valós terápiás kockázatainak felmérésében – az orvosok mellett – kiemelt segítséget adhatnak a gyógyszerészek, támogatva a betegeket a helyes és biztonságos gyógyszerhasználatban.

A receptek kiváltását az kényelmi funkciók is támogatják. Az új receptek érkezése mellett – amennyiben a beállítások között aktiválják az egyes értesítési funkciókat – a rendszer emlékeztetőt küld, ha a vényt öt napig nem váltották ki, illetve lejáró, még ki nem váltott receptek esetén, öt nappal a lejárát előtt felugró (úgynevezett push) értesítést is küldhet a felhasználónak. Az emlékeztető funkció javíthatja a beteg gyógyszereszedési adherenciáját is. Az e-mail értesítések beállítása továbbra is csak az EESZT Lakossági Portál „Önrendelkezés” menüpontjában lehetséges.

Az EgészségAblak applikáción keresztüli vénykiadási folyamat lépései hasonlóak az eRecept működések előző éveiben megszokott, papír felírási igazolás alapú vénykiadási rutinhoz.

Kiváltásakor a páciens a saját mobiltelefonján megnyitott eRecept vonalkódját mutatja fel a gyógyszer-tárban. Több recept esetén a páciens előre ki tudja válogatni a kiváltandó vényeket az applikációban. A kiválogatott receptekből a rendszer egy QR kódot hoz létre, amely tartalmazza az összes kiválasztott recept azonosítóját. Kiváltáskor már elég csak a QR kódot beolvasni az erre felkészült gyógyszer-tárakban. Az új kiváltási módszernek köszönhetően a vényköteles termékek kiadása felgyorsul és csökken a betegek várakozási, sorbaállási ideje is.

Amennyiben a felhasználó képviseleti jogosultsággal [13] rendelkezik (meghatalmazás vagy törvényes képviselet), ez az EgészségAblak applikációban is látható, és a képviselt receptjeit is ki tudja váltani.

A már letöltött – vagyis megtekintett – eReceptek, egészségügyi dokumentumok szükség esetén elérhetőek akár internetkapcsolat nélkül is.

Képviseleti jogosultság nélkül más személy részére történő kiváltás esetén (például képernyőfotó az alkalmazásból) mindig szükséges a kiváltó személy fényképes igazolványszámának és nevének rögzítése a helyi informatikai rendszerben.

Az EgészségAblak alkalmazás a nyár elején a gyógyszer-tárak nyitvatartásával és címével is

bővült típus szerint (Normál /Ügyeletes /Készenléti). A „Gyógyszertárak” menüpontban, a felugró „Helyzetmeghatározás” engedélyezését követően a rendszer a felhasználó közelében lévő patikákat mutatja meg. Júliusban a szakorvosi időpont-foglalási funkció is elindult a lakosság részére.

2024. február végén a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézet végzett egy lakossági reprezentatív felmérést [14] a magyar emberek digitális egészségügyi megoldásokkal kapcsolatos tudásáról, attitűdökről, lehetőségekről (3. ábra). Ebből kiderül, hogy a páciensek több mint 70%-a szeretne applikációkra vonatkozó információkat is kapni kezelőorvosától, és az egészségügyi szakszemélyzettől.

A felmérésben a páciensek kb. 61%-a attól tart, hogy a digitális egészségügyi megoldások – így az applikációk – kiterjedtebb használata még személytelenebbé teszi az ellátást, illetve, hogy a páciensek rosszul értelmezik a velük megosztott, egészségi állapotukra vonatkozó adatokat.

Ezért az orvos-beteg vagy a gyógyszerész-beteg személyes konzultációk keretében tett ajánlások, az edukáció és felügyelet, nagyban segítené a páciensek félelmének és fenntartásainak legyőzését, az új mobil-eszközök és szoftveres megoldások használata iránt.

EgészségAblak és EESZT Lakossági Portál Képviseleti jogosultságok

Meghatalmazás (bárki részére adható):

- Online: EESZT Lakossági Portál
– Önrendelkezés

- Személyes: bármely Kormányablakban

Törvényes képviselet (gyerek, gyám, gondnokság):

- Kizárólag személyesen a Kormányablakokban

ÖSSZEFOGLALÁS

A jelenlegi infokommunikációs technológiák lehetővé teszik az orvos és a gyógyszerész számára, hogy hosszabb távon kövessék a páciensek terápiás előrehaladását akár távolról is, személyre szabott tanácsokat adjanak a gyógyszeres kezelések optimalizálására, elősegítve a betegek terápiás együttműködését, adherenciáját is.

Az elektronikus egészségügy fejlesztései a lakosság és a gyógyító szakmák számára is egyszerűbbé, gyorsabbá teszik a receptek és az egészségügyi dokumentumok elérését, kezelését. Az EgészségAblak applikáció funkcióinak köszönhetően a páciensek könnyebben nyomon követhetik felírt gyógyszereiket és



gyógyászati segédeszközeiket, elérik a betegségeikkel, kezelésükkel és az ellátásukkal kapcsolatos legfontosabb információkat.

Irodalom

1. World Health Organization (2021): Global strategy on digital health 2020–2025 [online]. Elérhető: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344249/9789240020924-eng.pdf>, Hozzáférés: 2024. 07. 07 – 2. Yeung, A. W. K.; Torkamani, A.; Butte, A. J.; Glicksberg, B. S.; Schuller, B.; Rodriguez, Ting B., Daniel S., Bates W., Schaden D., Peng E., Willschke H., van der Laak H., Car J., Rahimi J., Celi K., Anthony L.: The promise of digital healthcare technologies. *Frontiers in Public Health*. (2023-09-26). 11: 1196596. doi:10.3389/fpubh.2023.1196596 – 3. Peng Y., Wang H., Fang Q., Xie L., Shu L., Sun W., Liu Q.: Effectiveness of Mobile Applications on Medication Adherence in Adults with Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2020, 26(4):550–561, <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.4.550> – 4. Ng R., Carter S.R., El-Den S.: The impact of mobile applications on medication adherence: a systematic review, *Translational Behavioral Medicine*, Volume 10, Issue 6, December 2020, Pages 1419–1435, <https://doi.org/10.1007/s10916-022-01876-2> – 5.

Collier, S.: Is a mobile app as good as a therapist? February 7, 2022, Hozzáférés: 2024. 07. 07, <https://www.health.harvard.edu/blog/is-a-mobile-app-as-good-as-a-therapist-202202072683> – 6. Jiménez-Chala, E.A., Durantez-Fernández, C., Martín-Conty, J.L. et al.: Use of Mobile Applications to Increase Therapeutic Adherence in Adults: A Systematic Review. *J Med Syst* 46, 87 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10916-022-01876-2> – 7. <https://www.dcont.hu/eeszt>, Hozzáférés: 2024. 06. 05 – 8. Bertalan L.: Gyógyszerkapcsolatos mobilalkalmazások – Digitalizáció a gyógyszer-tárban, Gyógyszertári ismeretek (szak)asszisztensek részére, OKFŐ EFF kiadvány 2022, 10 kötet 55–59 oldal – 9. Magyar elektronikus és mobil gyógyszer-információs szolgáltatások a betegellátásban, NJSZT Orvos-biológiai Szakosztály és Semmelweis Egyetem EKK közös tudományos ülés, <https://njszt.hu/hu/event/2015-05-08/mobil-gyogyszer-informatika-elektronikus-egeszsegugy-magyar-elektronikus-es-mobil>, Hozzáférés: 2024. 06. 05 – 10. <https://apps.apple.com/hu/charts/iphone/gy%C3%B3gy%C3%A1szat-apps/6020?l=hu&chart=top-free> – 11. <https://play.google.com/store/search?q=gy%C3%B3gy%C3%A1szat-apps>, Hozzáférések: 2024. 06. 05 – 12. ICT Global kiadó szakmai díj 2024: „Best Government Supplier-Kormányzat” kategória – 13. <https://www.eszfk.hu/hirek>, Hozzáférések: 2024. 06. 05 – 14. <https://e-egeszsegugy.gov.hu/meghatalmazasok-az-eeszt-ben> Hozzáférés: 2024. 07. 07 – 15. <https://semmelweis.hu/digitalhealth/lakossagi-kutatas-2024/> Hozzáférés: 2024. 07. 07

¹ESZFK Nonprofit Kft.

²Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, címzetes egyetemi tanár – mesteroktató

³Neumann János Számítógéptudományi Társaság, Orvos-biológiai Szakosztály, elnök

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



Óvári Ignác, Gesztelyi Rudolf

Az FSCPX (irreverzibilis A_1 adenosin receptor antagonist) feltételezett irreverzibilis ektonukleotidáz inhibitor hatásának vizsgálata izolált tengerimalac bal pitvaron

Az FSCPX szelektív, irreverzibilis A_1 adenosin receptor antagonistaként ismert vegyület. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatában azonban az FSCPX előkezelés paradox módon növelte az adenosin (gyorsan metabolizálódó és transzportálódó adenosin receptor agonista) és a CPA (szelektív, relatíve stabil A_1 adenosin receptor agonista) direkt negatív inotróp hatását, de csak ha NBTI (adenosin transzport gátló) is jelen volt a rendszerben. Az „FSCPX paradoxon” feloldására feltételeztük, hogy az FSCPX előkezelés gátolja az endogén adenosin interstitialis felhalmozódását, amit az NBTI okozott a sejtek belsejébe irányuló adenosin transzport gátlásával. Feltételezésünk ellenőrzésére a korábbi vizsgálatot megismételtük úgy, hogy az FSCPX-et a tisztán CD73 inhibitor PSB-12379 vegyülettel helyettesítettük. A PSB-12379 jelenléte ugyanúgy transzformálta az adenosin és a CPA koncentráció-hatás görbéit, mint az FSCPX, eltekintve attól, hogy elmaradt a görbék jobbra tolódása, ami az eredeti vizsgálatban megfigyelhető volt. Ennek oka, hogy a PSB-12379, ami képes gátolni az interstitialis adenosin termelést, csökkentette az NBTI azon hatását, amit az endogén adenosin interstitialis koncentrációjának növelése révén tud kifejteni, ugyanakkor nem jelentkezett az FSCPX-re jellemző A_1 receptor antagonist hatás. Ebből hipotézisünk helyességére következtettünk, vagyis arra, hogy az FSCPX, akár csak a PSB-12379, képes gátolni az interstitialis adenosin képződést.

Kulcsszavak: adenosin, FSCPX, NBTI, PSB-12379, ektonukleotidáz, A_1 adenosin receptor, szív, pitvar, tengerimalac

Study of the effects of FSCPX, a potential irreversible ectonucleotidase inhibitor and A_1 adenosine receptor antagonist, on isolated guinea pig left atrium

FSCPX is an agent known as a selective, irreversible A_1 adenosine receptor antagonist. However, in a previous investigation of our working team, FSCPX pretreatment paradoxically increased the direct negative inotropic effect of adenosine (an adenosine receptor agonist with quick metabolism and transport) and CPA (a selective, relatively stable A_1 adenosine receptor agonist), but only if NBTI (an adenosine transport inhibitor) was present in the system. To solve the “FSCPX paradox”, we have hypothesized that FSCPX pretreatment may inhibit the interstitial accumulation of endogenous adenosine, which latter is caused by NBTI via inhibiting the adenosine transport into the cells. To test our hypothesis, we repeated the previous investigation by replacing FSCPX with the pure CD73 inhibitor PSB-12379. The presence of PSB-12379 transformed the concentration-response curves of adenosine and CPA in the same way as FSCPX did, except for the rightward shift of the curves observed in the original study. The reason for this is that PSB-12379 (which can inhibit the interstitial adenosine production) reduced the effect of NBTI, which was exerted by an increase in the interstitial concentration of endogenous adenosine, whereas the A_1 receptor antagonistic effect (characteristic of FSCPX) did not appear. Thus, we concluded that our hypothesis is correct, i.e. FSCPX, like PSB-12379, can inhibit the interstitial adenosine formation.

Keywords: adenosine; FSCPX; NBTI; PSB-12379; ectonucleotidase; A_1 adenosine receptor; heart; atrium; guinea pig

BEVEZETÉS

Áttekintés

A szív- és érrendszeri betegségek a leggyakoribb halálokok közé tartoznak világszerte. A kórképek kialakulásában nagy szerepet játszik a fizikai inaktivitás és a krónikus pszichés stressz is [1–3]. Ezek a megfigyelések hangsúlyozzák azon kutatások fontosságát, melyek a szív fiziológiájának és patofiziológiájának a jobb megértését célozzák. Az említett területen fontos téma az

endogén kardioprotektív mechanizmusok, mint például a szív adozinerg rendszere [4–6] (I. táblázat).

Az adenosin (Ado) egy purin nukleozid, amely különleges szerepet játszik a nukleinsav metabolizmusban azáltal, hogy a szervezetben több fiziológiás és kóros folyamatot modulál. Emellett az adenosin számos enzim és transzporter szubsztrátja, melynek következtében féléletideje csupán 5–10 másodperc a legtöbb élő szövetben. Kiemelendő az adenosin gyors és a koncentráció-grádiensnek megfelelő transzportja a nagy kapacitású ENT1 (más néven SLC29A1) típusú



Óvári Ignác gyógyszerészként végzett a Debreceni Egyetemen 2020-ban, majd 2022-ben vegyész-mérnök oklevelet szerzett. Jelenleg PhD tanulmányait folytatja a Debreceni Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében. A cikket a Brantner Antal Ifjúsági Nívódíj felhívására készítette el, témavezetője, dr. Gesztelyi Rudolf támogatásával.

nukleozid transzporterén keresztül (ami az extra- és intracelluláris kompartmentet köti össze) [7, 8].

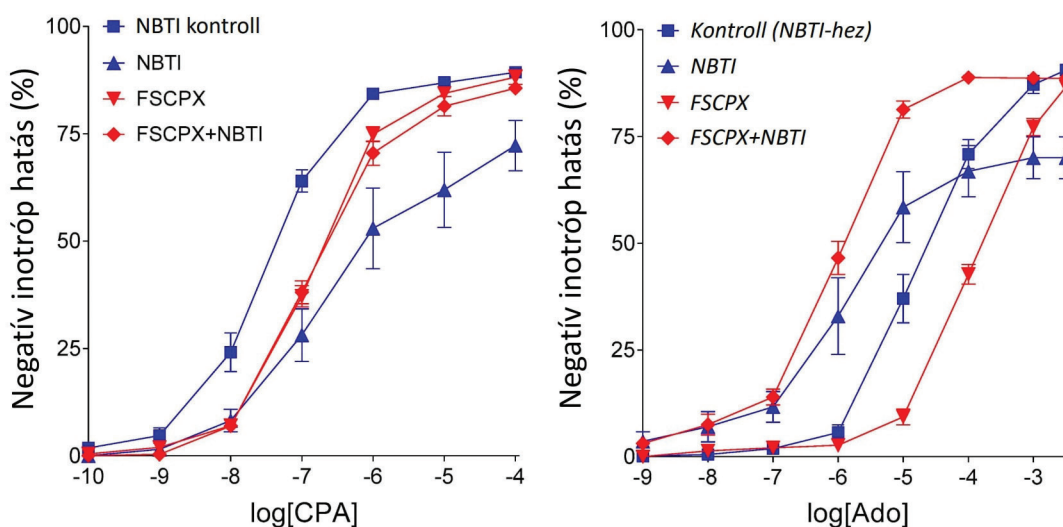
A CPA (N^6 -ciklopentiladenozin) egy szintetikus adenozin analóg, ami szelektív és biológiailag stabil agonistája az A_1 adenozin receptornak [9–11]. Az A_1 adenozin receptor a szívizom domináns adenozin-receptor-típusa, amely számos protektív folyamatot közvetít, beleértve a negatív tróp hatásokat is [12–14]. Ily módon az A_1 adenozin receptor funkciójának vizsgálatára lehetőség nyílik az izolált és ingerelt bal

Rövidítések jegyzéke	
Ado	adenozin
A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3	adenozin receptor típusok
E/c	koncentráció-hatás
E_{max}	maximális hatás
EC_{50}	az a koncentráció, ami 50%-os hatást ér el

pitvar inotróp változásának követésén keresztül [15]. A CPA számunkra különösen fontos tulajdonsága, hogy (kismértékű metabolizmusával összhangban) alig transzportálódik a sejtekbe [7].

A nitrobenzil-tioinozin származék NBTI (S-(2-hidroxi-5-nitrobenzil)-6-tioinozin) az ENT1 szelektív inhibitora. Az ENT1 az egyik legfontosabb adenozin transzporter [16–18].

Az FSCPX-et (8-ciklopentil- N^3 -[3-(4-(fluorosulfonyl)benzoiloxi)propil]- N^1 -propilxantin) szelektív, irreverzibilis A_1 adenozin receptor antagonistának tartják [19, 20]. Munkacsoportunk azonban egy korábbi vizsgálata során megfigyelte, hogy az FSCPX-el



1. ábra Az NBTI kezelés befolyása a CPA (bal panel) és az adenozin (jobb panel) direkt negatív inotróp hatására FSCPX előkezelés hiányában (kék görbék) illetve mellett (piros görbék), izolált és ingerelt tengerimalac bal pitvaron munkacsoportunk egy korábbi vizsgálata szerint [21]. Az x tengely az agonista moláris koncentrációjának tízes alapú logaritmusát mutatja, míg az y tengely a pitvarok kontrakciós erejének csökkenését ábrázolja a kiindulási érték százalékában. A szimbólumok az egyes koncentrációkra adott válaszok csoportátlagát jelzik ($\pm$ SEM). (A CPA E/c görbék mindegyikét egy-egy külön csoport szolgáltatja, a bal panelen tehát a csoportok neveit tüntettük fel. Adenozinnal egymás után több E/c görbe is felvehető, ezért a jobb panelen az egyes E/c görbék nevei szerepelnek)

I. táblázat Összefoglaló táblázat az alkalmazott farmakonokról és hatásairól

Farmakon	Hatás
Ado (Adenozin)	endogén adenozin receptor agonista (jól transzportálódik)
CPA	szelektív, A_1 adenozin receptor agonista (rosszul transzportálódik)
NBTI	adenozintranszport-gátló
FSCPX	szelektív, irreverzibilis A_1 adenozin receptor antagonist
PSB-12379	CD73 inhibitor

végzett előkezelés paradox módon növelte az adenzinra és a CPA-ra adott direkt negatív inotróp választ, de csak akkor, ha az NBTI is jelen volt a rendszerben [21] (1. ábra). Az „FSCPX paradoxon” feloldható, ha feltételezzük, hogy az FSCPX-előkezelés gátolja az endogén adenzin NBTI hatására kialakuló interstitialis felhalmozódását (az NBTI ugyanis az extracellulárisan keletkező adenzin sejtekbe való áramlásának gátlása révén növeli az interstitialis adenzinkoncentrációt) [21]. Az NBTI emellett az exogén adenzin sejtekbe irányuló transzportját is gátolja, melynek következtében ugyanaz az exogén adenzindózis nagyobb interstitialis adenzinkoncentráció létrehozására képes, de feltételezésünk szerint ez a mechanizmus nem járul hozzá az „FSCPX paradoxon” kialakításához [21].

Az FSCPX paradoxon mechanizmusaként feltételezhető, hogy az FSCPX gátol egy (vagy több) enzim, amelyek részt vesznek az adenzin interstitialis képződésében [21]. Ez a feltételezés megengedi, hogy az FSCPX az NBTI hatásai közül csak azt gátolja, amelyet az endogén adenzin interstitialis szintjének növekedése közvetít, azt viszont ne, amely az exogén adenzin gátolt bontásának köszönhető.

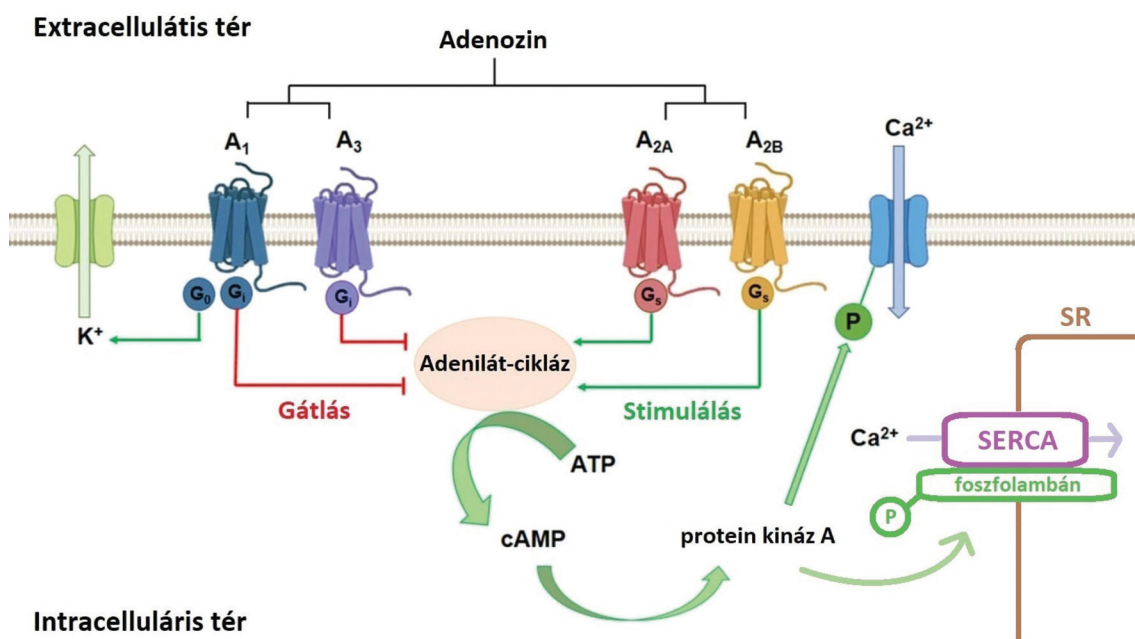
Kísérleteink célja annak kiderítése volt, hogy tesz-teljük hipotézisünket, miszerint az FSCPX gátló hatást fejt ki egy vagy több adenzinképző enzimre az interstitiumban. Ennek feltárására kísérleteinket újra

elvégeztük azzal a módosítással, hogy FSCPX helyett PSB-12379-et használtunk, mely egy szelektív CD73 ektonukleotidáz inhibitor.

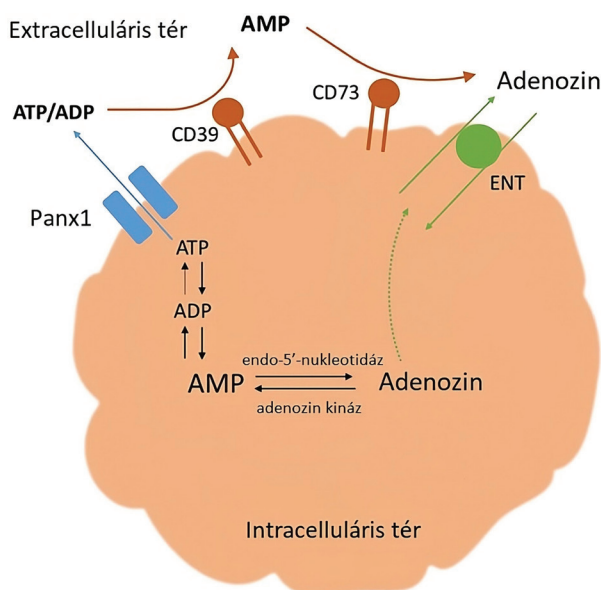
AZ ADENZIN ÉS RECEPTORAI

Az adenzinreceptorok családja a G protein-kapcsolt receptorok nagycsaládjába tartozik, melyek 7 transzmembrán doménal rendelkeznek. Három típusa ismert: az A_1 , A_2 és A_3 adenzin receptor. Ezek közül az A_2 receptornak két altípusa is van: A_{2A} és A_{2B} (2. ábra). Az adenzin nagyobb affinitással kötődik az A_1 és az A_{2A} típushoz, mint a többihez [22–24].

Az adenzin receptorai közül az A_1 és A_3 G_i proteinen keresztül gátolja az adenilát-cikláz, melynek eredményeképp a sejtben belül csökken a cAMP koncentráció és ezáltal a protein kináz A általi foszforiláció mértéke. Emiatt nő a nem foszforilált (tehát aktívabb) foszfolambán aránya, ami csökkenti a szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} -ATP-ázának (SERCA) aktivitását. Továbbá, mivel csökken a protein kináz A foszforilációja, csökkenni fog a feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornára gyakorolt hatása is (nyitási frekvencia mérséklődik). Ebből adódóan kisebb lesz az intracellulárisan raktározott Ca^{2+} mennyisége, így az akciós potenciál folyamán a citoplazmába kevesebb Ca^{2+} kerül. Emiatt gyengülni fog a szívizom kontrakciós ereje [24–32].



2. ábra Normál fiziológias állapotban az adenzin aktiválódását négy G-fehérjéhez kapcsolt receptoron keresztül közvetíti (A_1 , A_{2A} , A_{2B} és A_3) melyek elsősorban az adenilát cikláz aktiválásával és gátlásával kapcsolódnak. ATP: adenzin-trifoszfát; cAMP: adenilát-cikláz, SR: szarkoplazmatikus retikulum



3. ábra Az adenosin keletkezésének de novo útvonalai
ATP: adenosin-trifoszfát; ADP: adenosin-difoszfát; AMP: adenosin-monofoszfát; Panx1: pannexin-1 csatorna; ENT: ekvibratív nukleozid transzporter; CD39 és CD73: két ektonukleotidáz, melyek együttesen az ATP-ből illetve az ADP-ből adenosint állítanak elő

Az előbbiektől eltérően az A_2 adenosin receptor G_s protein mediálásával aktiválja az adenilát-cikláz, így fokozza az intracelluláris cAMP szintet, ami – tekintve ezen receptortípus elhelyezkedését – vazodilatációt okoz. Az A_{2A} -receptor felelős a szívizom véráramlásának szabályozásáért a koszorúerek vazodilatációja révén, ami növeli a szívizom vérellátását. Mindemellett az A_2 adenosin receptor növeli az endoteliális NO termelődést és felszabadulást is [33–38] (**3. ábra**).

Az adenosin a myocardiumon a negatív tróp hatásokért felelős (negatív -chronotrop, -dromotrop, -inotrop) melyet az A_1 adenosin receptor ingerlésével fejt ki. Tehát csökkenti a szívfrekvenciát, az ingerületvezetési sebességet és a kontrakciós erőt [39, 40].

Az ereken vazodilatációt idéz elő az A_2 receptorok mediálásával, viszont a veseereken lévő A_1 receptor túlsúly miatt vazokonstrikció fog történni. Ennek következtében, (mivel a szíven negatív tróp hatások érvényesülnek) szisztémás vérnyomásesés figyelhető meg. A veseerek vazokonstrikciója azonban csökkenteni fogja a glomerulusfiltrátum mennyiségét és gátlódik a reninszekréció. Tehát az adenosin erős antidiuretikus hatást fog kifejteni [33–35].

Gátló tulajdonsággal fog rendelkezni a bélben is, amit viszont az adenosin nem közvetlenül fejt ki a simaizomra. A közvetett hatás a preszinaptikusan elhelyezkedő A_1 receptoron keresztül, a myentericus plexusból

felszabaduló acetilkolin gátló hatása révén fog kifejlődni [33–35].

Ugyancsak A_1 receptor közvetítésével történik a hörgő-simaizomzat erőteljes konstrikciója is [33–35]. Élő szervezetben az adenosin receptorok endogén agonistája maga az adenosin. Az ATP anyagcserében kiemelt szerepet játszó adenosin (ATP prekursor) információt ad a szövetek energetikai helyzetéről, ugyanis fokozott koncentrációja a sejtek kimerülését jelzi [41–45].

Képződése történhet sejten belüli és kívüli folyamatok révén is. Intracellulárisan főleg AMP-ből keletkezik, melyet az endo-5'-nukleotidáz katalizál, míg extracellulárisan a sejtekből kijutó ATP lebontása révén képződik [46–48] (**3. ábra**).

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

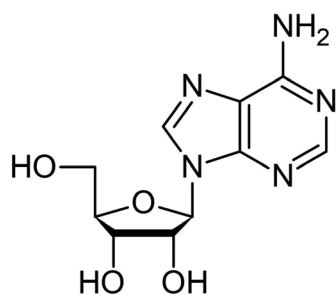
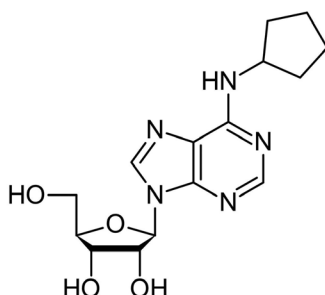
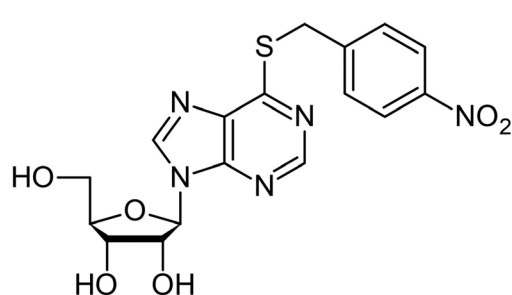
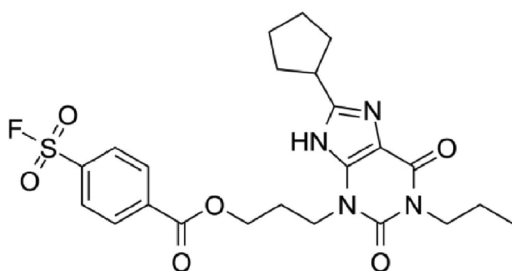
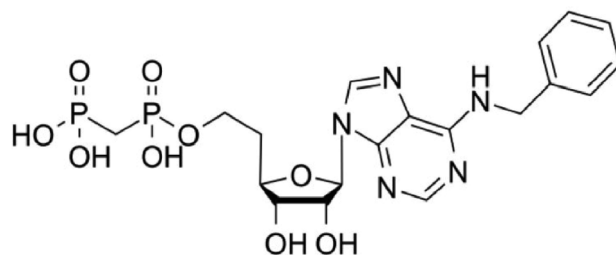
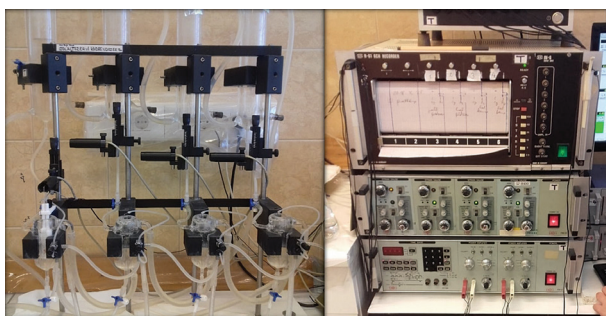
Anyagok és kísérleti állatok

Kísérleteinkhez adenosin (Merck KGaA (Darmstadt, Germany)), CPA (Merck KGaA (Darmstadt, Germany)), NBTI (Merck KGaA (Darmstadt, Germany)), FSCPX (Santa Cruz Biotechnology, Inc. (Heidelberg, Germany)) és PSB-12379 (Tocris Bioscience (Bristol, UK)) vegyületeket használtunk (**4. ábra**).

Hím Hartley-tengerimalacokkal dolgoztunk, melyek 500–700 g tömegűek voltak. A kísérleti állatok felhasználása és tartása összhangban állt a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottságának Etikai Kódexével, illetve a vonatkozó európai uniós előírásokkal (5/2020/DEMÁB) (**5. ábra**).

Felhasznált preparátumok

A tengerimalacokból bal pitvari fülcsét izoláltunk, majd a preparátumot 10 ml-es, vertikális állású szervkádakban függesztettük fel 10 mN nyugalmi feszülés mellett, melyben karbogenizált (95% O_2 és 5% CO_2 gázkeverékkel átbuborékolgatott) Krebs-oldat (mesterséges interstitialis folyadék) adta a környezetet (36 °C, pH: 7,4). Célnával megkötöttük a fülcsé csúcsát és alapját, majd teflon szervtartóra erősítve rögzítettük a szervkádban (**5. ábra, bal oldal**). A stimuláció platina elektródokon keresztül történt (3 Hz, 1 ms, 1–1,5 mV), állítható ingerlő (ST-02, Experimetria, Budapest) és erősítő (PST-02, Experimetria, Budapest) alkalmazásával. Transzducer (SD-01, Experimetria, Budapest) és jelerősítő (SG-01D, Experimetria, Budapest) segítségével mértük az izometrikus összehúzódások ere-

**Adenozin****CPA****NBTI****FSCPX****PSB-12379****4. ábra** A kísérleteink során használt vegyületek képletei**5. ábra** Ex vivo kísérleteink során alkalmazott szervi kádak pitvar fülcsével, illetve poligráf, erősítő és stimulátor berendezés

jét, mely adatokat hőírókaros poligráffal (R-61 6CH, Medisor, Budapest) rögzítettünk (**5. ábra, jobb oldal**).

Kísérleteinket azért végeztük állandó frekvencián ingerelt bal pitvaron, mivel ez a legmegbízhatóbb módja az inotrópia tanulmányozásának. Ebben az esetben az A_1 adenozin receptor agonisták csak a kontrakciós erő nagyságát tudják változtatni.

Alkalmazott protokollok

A pitvarokat először 25 percen keresztül Krebs-oldatban inkubáltuk, majd 100 μ M adenozinnal

prekondicionáltuk 2 percig (a maximális hatás kifejlődéséig).

Ezután 20 perces mosási időszak következett Krebs-oldattal, majd egy kumulatív koncentráció-hatás (E/c) görbét vettünk fel adenozinnal (1 nM – 3 mM), ami után egy 20 perces mosási időszak jött (Krebs-oldattal). A kísérlet ezen pontjától hat különböző protokollt alkalmaztunk (**II. táblázat**).

A 'Kontroll (CPA-hoz)' csoport 10 μ L DMSO-t kapott 15 percre; az 'NBTI (CPA-hoz)' csoporthoz 10 μ M NBTI-t adtunk 10 μ L DMSO-ban oldva 15 percre; a 'PSB (CPA-hoz)' csoport 10 μ L DMSO-t és 3 μ M PSB-12379-et kapott 15 percre; a 'PBS + NBTI (CPA-hoz)' csoportnak 3 μ M PSB-12379-et adtunk 15 percre és mosás nélkül újabb 15 percre 10 μ M NBTI-t 10 μ L DMSO-ban oldva; a 'Kontroll + NBTI + PSB (Ado-hoz)' csoport 10 μ M NBTI-t kapott 10 μ L DMSO-ban oldva 15 percre; végül a 'Konroll + PSB + NBTI (Ado-hoz)' csoporthoz 10 μ L DMSO-t és 3 μ M PSB-12379-et adtunk 15 percre.

Ezután a „CPA-hoz” csoportokon kumulatív E/c görbét vettünk fel CPA-val (0,1 nM – 0,1 mM) (ezeknek a csoportoknak itt véget ért a protokolljuk), mialatt az „Ado-hoz” csoportokon adenozinnal (1 nM – 3 mM) vettünk fel kumulatív E/c görbét.

Egy 20 perces Krebs-oldattal történő mosási idő-



II. táblázat Az alkalmazott protokollok

	1. inkubáció	1. E/c görbe	2. inkubáció	2. E/c görbe	3. inkubáció	3. E/c görbe
Kontroll (CPA-hoz)	Krebs oldat 25 perc; 100 µM ad- enozin 2 perc; Krebs oldat 20 perc	Adenozin (1 nM–3 mM)	Krebs oldat 20 perc; 10 µL DMSO 15 perc	CPA (0,1 nM–0,1 mM)		
NBTI (CPA-hoz)			Krebs oldat 20 perc; 10 µM NBTI (10 µL DMSO-ban oldva) 15 perc			
PSB (CPA-hoz)			Krebs oldat 20 perc; 10 µL DMSO + 3 µM PSB-12379 15 perc			
PSB+NBTI (CPA-hoz)			Krebs oldat 20 perc; 3 µM PSB-12379 15 perc; (mosás nélkül) 10 µM NBTI (10 µL DMSO- ban oldva) 15 perc			
Kontroll+NBTI +PSB (Ado-hoz)			Krebs oldat 20 perc; 10 µM NBTI (10 µL DMSO-ban oldva) 15 perc	Adenozin (1 nM–3 mM)	Krebs oldat 20 perc; 3 µM PSB-12379 15 perc; 10 µM NBTI (10 µL DMSO-ban oldva) 15 perc	Adenozin (1 nM–3 mM)
Kontroll+PSB +NBTI (Ado-hoz)			Krebs oldat 20 perc; 10 µL DMSO + 3 µM PSB-12379 15 perc			

szakot követően mindkét „Ado-hoz” csoport 3 µM PSB-12379-et kapott 15 percre, majd 10 µM NBTI-t 10 µL DMSO-ban oldva újabb 15 percre.

Befejezésül egy harmadik kumulatív E/c görbét vettünk fel adenozinnal (1 nM–3 mM) a két csoporton (II. táblázat).

Így összességében a ’Kontroll + NBTI + PSB (Ado-hoz)’ és a ’Konroll + PSB + NBTI (Ado-hoz)’ csoportok négy különböző adenozin E/c görbét adott: egy kontrollt (az első görbe mindkét csoportban), egy NBTI-vel, illetve PSB-12379-cel kezeltet (második görbéje a csoportoknak) és egy PSB + NBTI-vel kezelt görbét (a harmadik E/c görbe mindkét csoportban).

A koncentráció-hatás görbék kiértékelése

Minden preparátummal szemben három kritériumot támasztottunk, aminek meg kellett felelnie ahhoz, hogy részt vehessen a további értékelésben:

- 1. a nyugalmi kontrakciós erőnek el kellett érnie az 1 mN-t az adenozin E/c görbe felvételének kezdete előtt;
- 2. az ingerelt pitvar aktivitásának szabályosnak kellett lennie;

3. a 10 µM adenozinra adott válasznak az számítani közép ± 2 SD tartományon belül kellett lennie (ha egynél több adenozin E/c görbét vettünk fel, akkor ezt csak a legelsőnél állítottuk követelménynek).

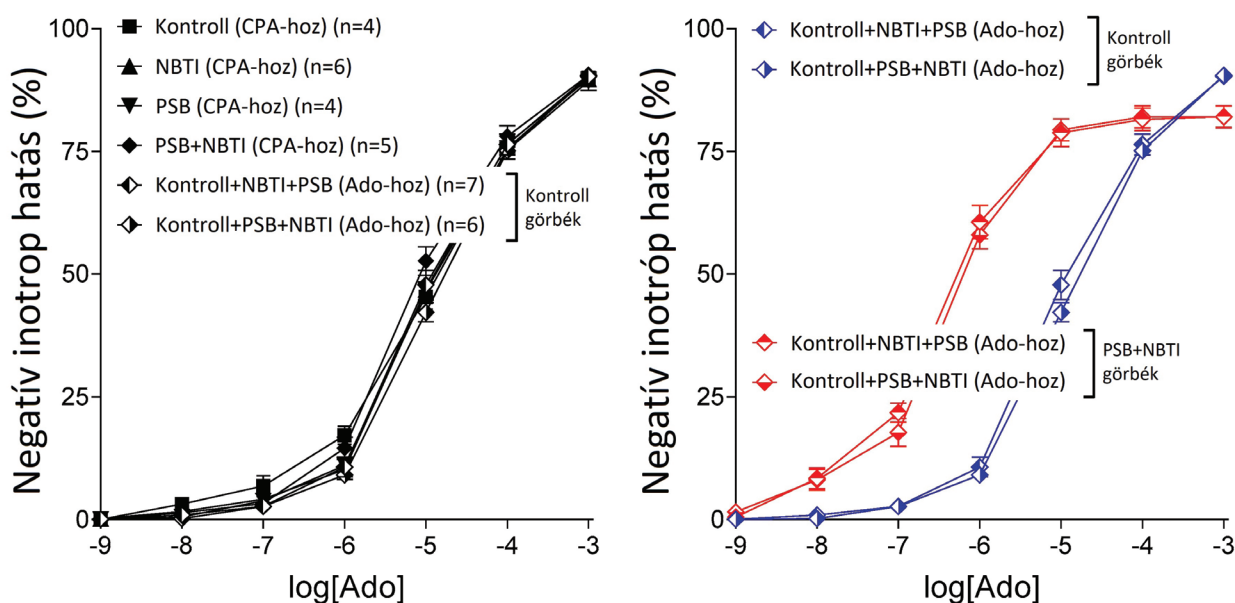
A pitvarok kiértékelése folyamán az összehúzóerő sok kontrakciós erejének amplitúdóját mértük le (mint az alsó és a felső burkológörbe távolságát). A kontrakciós és relaxációs változásokat a kiindulási alapfeszüléshez viszonyítottuk és a válaszok százalékos értékét számítottuk ki.

Negatív inotróp választ értékelve az aktuális vegyület adott dózisának a rendszerhez való hozzáadása után regisztrált legkisebb kontrakciós erőt vettük figyelembe. A létrejött hatást a kiindulási kontrakciós erő százalékos csökkenéseként definiáltuk:

$$E = \frac{F_0 - F}{F_0} \times 100\%$$

E: hatás; F₀: kiindulási kontrakciós erő; F: aktuális kontrakciós erő (lásd fentebb).

Pozitív inotróp választ értékelve az aktuális vegyület adott dózisának a rendszerhez való hozzáadása után megjelenő legnagyobb kontrakciós erőt vettük figyelembe a hatás kiszámításához. Ilyenkor a kiin-



6. ábra Az adenoszin direkt negatív inotróp hatása izolált tengerimalac bal pitvaron, az adenoszinergerg homeosztázist befolyásoló vegyületek hiányában, valamint PSB-12379 és NBTI együttes jelenlétében az „Ado-hoz” jelzésű csoportokban. A bal oldali panel az összes csoport első adenoszin E/c görbéjét jelöli. A jobb oldali panel az „Ado-hoz” csoportok első és harmadik adenoszin E/c görbéjét mutatja külön. Az x tengely az agonista moláris koncentrációjának tízes alapú logaritmusát jelzi, míg az y tengely a pitvarok kontrakciós erejének csökkenését ábrázolja a kiindulási érték százalékában. A szimbólumok az egyes koncentrációkra adott válaszok csoportátlagát tüntetik fel ($\pm$ SEM). A kék és a piros koncentráció-hatás görbék a PSB-12379 hiányára, illetve jelenlétére utalnak

dulási kontrakciós erő százalékos növekedéseként értelmeztük a hatást (a jelölések megegyeznek a fentiekkel):

$$E = \frac{F - F_0}{F_0} \times 100\%$$

EREDMÉNYEK

Az adenoszinra adott válasz az összes csoportban

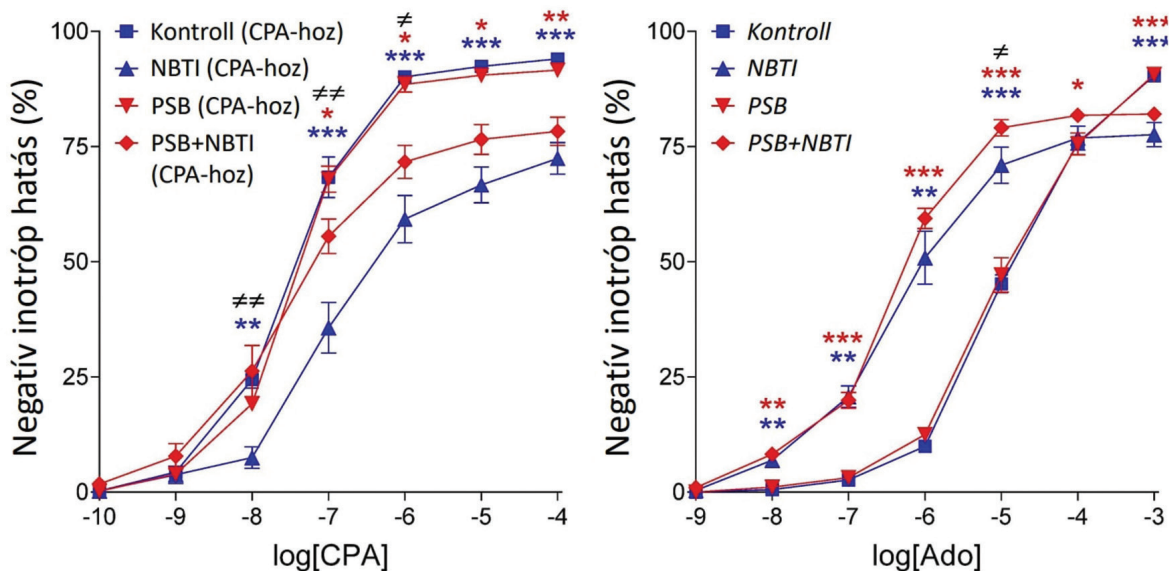
A csoportok első adenoszin E/c görbéit tekintve az adenoszin koncentráció-függő módon csökkentette a tengerimalacok bal pitvarának nyugalmi kontrakciós erejét. Az adenoszinra adott válaszok nem különböztek szignifikánsan a csoportok között egyetlen koncentrációban sem, ami bizonyítja a csoportok homogenitását az adenoszinergerg mechanizmusok tekintetében (6. ábra, bal panel).

A Kontroll + NBTI + PSB (Ado-hoz) és a Kontroll + PSB + NBTI (Ado-hoz) csoportok harmadik adenoszin E/c görbéinek összehasonlításakor sem találtunk közöttük szignifikáns különbséget. Ebből következően az NBTI-vel vagy PSB-12379-cel való korábbi kezelés nem módosította a későbbi, NBTI-vel és PSB-12379-

cel egyszerre történő kezelés eredményét (6. ábra, jobb panel). (Előzetes ismeretek hiányában nem tudtuk, hogy egy korábbi NBTI vagy PSB-12379 kezelés befolyásolja-e a későbbi NBTI-vel és PSB-12379-cel való együttes kezelést. Így az NBTI és PSB-12379 egy időben történő alkalmazását mind a csak NBTI-vel, mind a csak PSB-12379-cel való kezelés után elvégeztük.)

CPA-ra adott válasz a „(CPA-hoz)” jelzésű csoportokban

A szelektív, szintetikus A_1 adenoszin receptor agonista CPA koncentráció-függően csökkentette a nyugalmi kontrakciós erőt tengerimalac bal pitvaron. NBTI hatására a CPA E/c görbék maximális hatása csökkent, az EC_{50} pedig nőtt (vagyis a görbe deprimálódott és jobbra tolódott). A PSB-12379 (szelektív CD73 inhibitor) alkalmazása önmagában nem befolyásolta szignifikánsan a CPA hatását (ellentétben a korábbi vizsgálatok során alkalmazott FXCPX-szel). A PSB-12379 azonban szignifikánsan gátolta az NBTI hatását a CPA-ra adott válasza (akárcsak korábban az FXCPX). A PSB-12379 és a korábbi vizsgálatok során alkalmazott FXCPX ezen hatása között csak annyi különbség



7. ábra A CPA (bal panel) és az adenzin (jobb panel) direkt negatív inotróp hatása izolált tengerimalac bal pitvaron, NBTI, illetve PSB-12379 jelenlétében, illetve hiányában. Az x tengely az agonista moláris koncentrációjának tízes alapú logaritmusát mutatja, míg az y tengely a negatív inotróp hatást. A szimbólumok az egyes koncentrációkra adott válaszok csoportátlagát jelzik ($\pm$ SEM). A kék és a piros koncentráció-hatás görbék a PSB-12379 hiányára, illetve jelenlétére utalnak (ebben a sorrendben). A bal panelen a csoportok neveit szerepeltettük, míg a jobb panelen (dőlttel szedve) az adenzinnal felvett egyedi E/c görbék neveit (melyeket az „Ado-hoz” jelzésű csoportok szolgáltattak). Kék csillagok a bal panelen: a Kontroll (CPA-hoz) csoport összehasonlítása az NBTI (CPA-hoz) csoporttal; kék csillagok a jobb panelen: az összevont kontroll görbe összehasonlítása az NBTI görbével; piros csillagok a bal panelen: a Kontroll (CPA-hoz) csoport összehasonlítása az PSB + NBTI (CPA-hoz) csoporttal; piros csillagok a jobb panelen: az összevont kontroll görbe összehasonlítása az összevont PSB + NBTI görbével; $\neq$ szimbólum a bal panelen: az NBTI (CPA-hoz csoport) összehasonlítása a PSB + NBTI (CPA-hoz) csoporttal; $\neq$ szimbólum a jobb panelen: az NBTI görbe összehasonlítása az összevont PSB + NBTI görbével; *, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001

volt, hogy a PSB-12379 kevésbé gyengítette az NBTI hatását (7. ábra, bal panel, 1. ábra, bal panel).

Adenzinra adott válasz az „(Ado-hoz)” jelzésű csoportokban

Az NBTI az adenzin E/c görbéknek mind az E_{max} -át, mind az EC_{50} -ét csökkentette (vagyis a görbe deprimálódott, de balra tolódott). Hasonlóan a CPA-val kapott eredményekhez a PSB-12379 nem befolyásolta szignifikánsan az adenzin hatását. Továbbá, szintén a CPA-val kapott eredményekkel összhangban, a PSB-12379 szignifikánsan gátolta az NBTI hatását az adenzinra adott válasza. Így a PSB-12379 NBTI-vel együtt adva mérsékelten, de statisztikailag szignifikáns mértékben növelte az adenzinra adott választ a csak NBTI jelenlétében felvett adenzin E/c görbéhez képest. A CPA-val kapott eredményekkel további összhangban a PSB-12379 hatása gyengébb volt, mint a munkacsoport korábbi vizsgálataiban az FSCPX „anti-NBTI” hatása (7. ábra, jobb panel, 1. ábra, jobb panel).

Összefoglalva, ezek az eredmények azt mutatják, hogy a PSB-12379, amely korlátozza az interstitialis

adenzin képződést azáltal, hogy blokkolja annak utolsó lépését, NBTI jelenlétében ugyanazt a hatást produkálta a CPA és az adenzin E/c görbéken, mint a korábbi vizsgálatokban az FSCPX. Ez közvetett bizonyítékot szolgáltat az FSCPX gátló hatására a szív interstitialis adenzin termelésében.

DISZKUZZIÓ

Munkacsoportunk - több korábbi vizsgálatának [49, 50] erre utaló eredménye után - egyértelműen kimutatta, hogy izolált és ingerelt tengerimalac bal pitvarok E/c görbéin az FSCPX (szelektív, irreverzibilis A_1 adenzin receptor antagonist) paradox módon megnövelte az adenzin és a CPA (A_1 adenzin receptor agonisták) direkt negatív inotróp hatását NBTI (az ENT1 típusú nukleozid transzporter gátlószere) jelenlétében [21]. Ez azt mutatta, hogy az FSCPX a hatásait két különböző mechanizmus révén feje ki: a jól ismert A_1 adenzin receptor antagonizmus mellett egy olyan mechanizmussal is, ami csak NBTI jelenlétében, tehát gátolt adenzin transzport mellett válik kimutathatóvá.

Az „FSCPX paradoxon” a legszemléletesebben úgy mutatható be a munkacsoport korábbi eredményeit közlő 1. ábrán, hogy a kontroll (tehát semmilyen kezelést nem kapott) E/c görbékét (bal panel: NBTI kontroll; jobb panel: Kontroll (NBTI-hez)) a csak FSCPX-szel kezelt görbékhez (a bal és jobb panelen egyaránt: FSCPX) hasonlítjuk, míg az NBTI-kezelt görbékét (a bal és jobb panelen egyaránt: NBTI) azokkal az E/c görbékkel vetjük össze, amelyek mindkét szerrel kaptak kezelést (a bal és jobb panelen egyaránt: FSCPX + NBTI). Így felmérhetjük az FSCPX hatását a tengerimalac pitvarok adenozinerg rendszerére intakt és gátolt nukleozid transzport mellett. Intakt transzport mellett (NBTI hiányában) az FSCPX – az előzetes várakozásoknak megfelelően – gátolta az adenozinerg választ (mind a CPA, mind az adenzin kiváltotta negatív inotrópia esetében). Gátolt nukleozid transzport mellett (NBTI jelenlétében) azonban – paradox módon – az FSCPX növelte az adenozinerg választ (CPA és adenzin esetében is) (1. ábra).

A CPA-val és az adenzinnal felvett E/c görbék közötti különbség oka ENT1-en keresztüli transzportjuk különbsége. Az NBTI deprimálja a CPA E/c görbét (lefelé nyomja és jobbra tolja), mivel már a E/c görbe felvétele előtt megnöveli az interstitialis adenzin szintet (az endogén adenzin sejtek belseje felé irányuló transzportjának gátlása révén), ami felhasználja a myocardialis A_1 adenzin receptorok válaszkészségének egy részét. Az NBTI hatása az adenzin E/c görbére azonban kettős: egyrészt megjelenik a CPA esetében tisztán megfigyelhető depresszív komponens, a másik komponens azonban emeli, illetve balra tolja, mivel megmenti az exogén adenzin egy részét a sejtekbe jutástól és az ottani eliminációtól [21, 49, 50]. Ennek számlájára írható, hogy az FSCPX + NBTI-kezelt adenzin E/c görbe nemcsak a neki megfelelő NBTI-kezelt adenzin E/c görbéhez képest fut fentebb és balra, hanem még a kezetlen (Kontroll (NBTI-hez)) adenzin E/c görbéhez képest is (1. ábra).

Az FSCPX paradoxon okaként feltételeztük, hogy az FSCPX az A_1 adenzin receptor antagonizálása mellett gátolja az endogén adenzin interstitialis felhalmozódását, mely utóbbi egyébként az NBTI általi ENT1 gátlás eredménye. Ennek mechanizmusaként valószínűsítettük, hogy az FSCPX gátolhatja egy vagy több olyan enzim aktivitását, ami részt vesz az

adenozin interstitialis termelésében. Ezen enzimek közül a CD39 és/vagy a CD73 gátlása a legvalószínűbb, mert ez a két legfontosabb ektonukleotidáz a szívben [51, 52]. Jelen munkám célja ennek a hipotézisnek az igazolása vagy cáfolása volt.

A fentebb említett korábbi, FSCPX-et és NBTI-t felhasználó vizsgálatot [21] (1. ábra) megismételtük oly módon, hogy az FSCPX-et egy nemrég kifejlesztett CD73 inhibitorral, PSB-12379-cel [53-55] helyettesítettük. Azt tapasztaltuk, hogy a PSB-12379 jelenléte ugyanolyan módon transzformálta az adenzin és CPA E/c görbéit, mint az FSCPX, eltekintve attól, hogy az FSCPX A_1 receptort antagonizáló hatása miatti jobbra tolódás elmaradt az új E/c görbéken. Az NBTI E/c görbe módosító hatása, ami az E_{max} csökkentésében és az EC_{50} növelésében nyilvánult meg, ily módon kisebb mértékben érvényesült PSB-12379 jelenlétében (1. és 7. ábra).

Ez az eredmény azt mutatja, hogy az FSCPX azon hatása, melyet az általunk újonnan feltételezett hatásmechanizmussal hoz létre, utánozható az interstitialis adenzin termelés gátlásával. Ebből hipotézisünk helyességére következtethetünk, vagyis arra, hogy az FSCPX – az A_1 adenzin receptor blokkolásán túl – gátolja az interstitialis adenzin képződést.

Következtetéseinknek jelentőséget az ad, hogy a szolid tumorok terápiájában újabban intenzíven kutatják az ektonukleotidázgátló szereket. A szolid tumorokban a fokozott anyagcsere és növekedés következtében centrálisan oxigén- és tápanyaghiány alakul ki, ami törvényszerűen jelentős sejtpusztuláshoz vezet. Az elpusztult sejtekből felszabaduló adeninalapú nukleotidszármazékokat az ektonukleotidázok adenzinná alakítják, emiatt a tumoron belül extrém magas adenzinszint lehet jelen. Ennek következtében a tumorba bejutó immunsejtek jelentős része apoptózist szenved el, ami a tumoron belül gátolja a tumorellenes immunfunkciót. Ha viszont gátoljuk az ektonukleotidázokat (ezáltal a tumorokban lévőket is), akkor a tumorban az adenzinképződés csökkenthető, vagyis az immunrendszer aktívabban fog tudni fellépni a tumoron belüli környezetben [56-58]. Noha nem feltételeztük, hogy az FSCPX (ami nem is tisztán ektonukleotidázgátló) versenytársa lehetne a sok ígéretes ektonukleotidázgátló gyógyszerjelöltnek, eredményeink ugyanakkor segíthetik a szolid tumorok ektonukleotidázgátláson alapuló terápiájának kutatását.

Budai Marianna

Probiotikumként funkcionáló spórák és gombák

Míg a *Lactobacillus*ok és a *Bifidobacterium*ok a „klasszikus” probiotikumok közé sorolhatók, spórák (*Bacillus clausii*) és élesztőgomba (*Saccharomyces boulardii*) is alkalmazhatók probiotikumként [1].

Kulcsszavak: probiotikum, spóra, gomba

Spores and fungi that function as probiotics

While *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* can be called as “classic” probiotics, spores (*Bacillus clausii*) and yeast (*Saccharomyces boulardii*) can also be used as probiotics [1].

Keywords: probiotics, spore, yeast

A legtöbb evidencia a „klasszikus” probiotikumok, így a *Bifidobacterium*ok és *Lactobacillus*ok alkalmazásával kapcsolatban áll rendelkezésre, de egyre több *in vitro* és *in vivo* vizsgálati eredmény születik a *Bacillus clausii* spórák alkalmazásával kapcsolatban, illetve bőséges a *S. boulardii* élesztőgombával foglalkozó szakirodalom is [1]. A következőkben a probiotikus spórák és élesztőgombák ellenálló képességét, rezisztenciáját taglaljuk.

Spórák mint probiotikumok: a *B. clausii* példája

A spóraforma kínálta egyik legfőbb előny a környezeti tényezőkkel szembeni rezisztencia, a spórák ugyanis jellemzően ellenállnak a hőnek, a savas környezetnek, illetve túlélnek epesavak jelenlétében is [1, 2].

A spórás probiotikumok jellemző képviselője a *B. clausii*, amely spóra formájában van jelen a probiotikumként alkalmazott formulációkban, majd alkalmazást követően a bélcsatornában, a germinációs folyamatban alakul át vegetatív formává [2].

Egy *in vitro* vizsgálatban a szimulált gyomorsavas és bélnedves környezetben való túlélést hasonlították össze néhány probiotikum esetében, és azt találták, hogy a *B. clausii* törzsek (O/C, N/R, SIN, T) 120 perc elteltével is életképesnek bizonyultak, szemben több más probiotikummal, amelyek már 30 perc gyomorsav-expozíciót követően a viabilitás csökkenését mutatták [2]. Emellett a *B. clausii* törzsek spórái képesek voltak túlélni és szaporodni a szimulált bélnedvnek való 240 perces expozíciót követően, amely időpontra a többi tesztelt probiotikum életképessége jelentősen csökkent. Az *in vitro* eredmények tehát azt sejtetik, hogy a spóráként alkalmazott *B. clausii* képes a bélcsatornát kolonizálni. Ezt erősíti egy humán vizsgálat (n = 20 fő) eredménye, amely alapján a *B. clausii* spórák az emberi bélrendszerben az egyszeri dózis bevitelét követő 12 napig kimutathatók és megtalálhatók a faecesben [3].

A *B. clausii* spórákra (O/C, N/R, SIN, T) több antibiotikummal szembeni rezisztencia jellemző; mindezek ellenére, elsősorban biztonságossági megfontolásból, az an-

tibiotikumokkal való egyidejű bevitelük nem ajánlott. Vizsgálatok igazolják, hogy a *B. clausii* spórákra jellemző antibiotikum-rezisztencia patogén baktériumokra való átvitelének a valószínűsége alacsony [2, 3].

Probiotikus hatású élesztőgomba: *Saccharomyces boulardii*

Napjainkban az egyetlen probiotikumként használt élesztőgomba a *S. boulardii*, amely nem keverendő össze az élelmiszeripari élesztőgombával, a *S. cerevisiae*-vel [4]. Az élesztőgomba *S. boulardii* számos szempontból más, mint a bakteriális probiotikumok [3, 5]. Egyrészt eltérő a fiziológiás működése, másrészt nincsenek rá hatással az antibiotikumok (hiszen nem baktérium) és nem „fog be” antibiotikum-rezisztencia géneket [5]. Az antibiotikumokkal szembeni ellenálló képességének köszönhetően a *S. boulardii* akár antibiotikumokkal egyidejűleg bevéve is alkalmazható, amely a baktériumalapú probiotikumoknál nem javasolt (esetükben néhány órás időbeli eltérés javasolt a probiotikum és az antibiotikum bevétele között) [3].

A *S. boulardii* élesztőgomba optimális növekedési/túlélési hőmérséklete 37 °C, az optimális pH-tartomány számára 2 és 8 közötti [4]. A *S. boulardii* a savas környezettel szemben ellenáll, pH = 2 kémhatáson 1 óra elteltével 75%-ban túlél [4]. Emellett, a probiotikus élesztőgomba az epesavakkal szemben toleranciát mutat, a proteolysisnek ellenáll [5, 6].

Irodalom

1. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2023 –
2. Ghelardi E et al. Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms* 2022;10(6):1246. –
3. www.ogyei.gov.hu; gyógyszerinformációk –
4. Pais P et al. *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic? *J Fungi* 2020;6(2):78. –
5. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2202–2222. –
6. Kelesidis T et al. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5(2):111–125.



SMART PROBIOTIKUM A BETEGEKÉRT¹

A probiotikus készítmények több tekintetben jelentősen eltérnek egymástól. Válasszon igazolt előnyökkel rendelkező probiotikumot – döntsön „okosan”!



STÁTUSZA: GYÓGYSZER

Egy készítmény „gyógyszer” kategóriába tartozása szigorú előírásoknak megfelelő gyártási folyamatot, rendszeres minőségellenőrzést, igazolt hatást és a mellékhatások nyomon követését is jelenti.¹



MEGTELEPSZIK A BÉLBEN

A. B. clausii nem csak megtelepszik, de szignifikánsan sokszorozódik is a bélben.^{2,*}

- *A. B. clausii* az egyetlen probiotikum, amely száma 4 óra alatt 1000-szeresre nő^{2,*}

A. B. clausii spórák az emberi bélrendszerben az egyszeri dózis bevétele követő 12 napig kimutathatók és megtalálhatóak a fecesben.¹



AKTÍV

A. B. clausii a hatását több támadásponton fejti ki:

- gátolja a patogének szaporodását,
- immunmoduláns hatású.¹



REZISZTENS

A. B. clausii 14 gyakran alkalmazott antibiotikummal szemben ellenálló, ugyanakkor a horizontális géntranszfer kizárható^{1,3} a rezisztenciát nem adta át patogén baktériumoknak.³



TÚLÉL

A. B. clausii spórák átjutnak a gyomorsav által képzett barrieren, és sértetlenül érik el a béltraktust.¹

* A vizsgálatban az Olaszországban forgalomban lévő TOP10 probiotikus készítményt jellemezték, a bennük lévő mikroorganizmusok típusa és azok mesterséges gyomorés bélnedvvel szemben mutatott rezisztenciája alapján.



SMART PROBIOTIKUM A BETEGEKÉRT¹

A probiotikus készítmények több tekintetben jelentősen eltérnek egymástól. Válasszon igazolt előnyökkel rendelkező probiotikumot – döntsön „okosan”!



STÁTUSZA: GYÓGYSZER

Egy készítmény „gyógyszer” kategóriába tartozása szigorú előírásoknak megfelelő gyártási folyamatot, rendszeres minőségellenőrzést, igazolt hatást és a mellékhatások nyomon követését is jelenti.¹



MEGTELEPSZIK A BÉLBEN

A. B. clausii nem csak megtelepszik, de szignifikánsan sokszorozódik is a bélben.^{2,*}

- *A. B. clausii* az egyetlen probiotikum, amely száma 4 óra alatt 1000-szeresre nő^{2,*}

A. B. clausii spórák az emberi bélrendszerben az egyszeri dózis bevitelét követő 12 napig kimutathatók és megtalálhatók a fecesben.¹



AKTÍV

A. B. clausii a hatását több támadásponton fejti ki:

- gátolja a patogének szaporodását,
- immunmoduláns hatású.¹



REZISZTENS

A. B. clausii 14 gyakran alkalmazott antibiotikummal szemben ellenálló, ugyanakkor a horizontális géntranszfer kizárható^{1,3} a rezisztenciát nem adta át patogén baktériumoknak.³



TÚLÉL

A. B. clausii spórák átjutnak a gyomorsav által képzett barrieren, és sértetlenül érik el a béltraktust.¹

* A vizsgálatban az Olaszországban forgalomban lévő TOP10 probiotikus készítményt jellemezték, a bennük lévő mikroorganizmusok típusa és azok mesterséges gyomorsav-bélnedvvel szemben mutatott rezisztenciája alapján.



Nagy Norbert

Inert magból kiinduló pelletgyártást és pelletbevonást befolyásoló tényezők és lehetséges hatásaik

A dolgozat célja, hogy bemutassa az inert magból kiinduló pelletgyártás és -bevonás során felhasznált anyagok minőségi tulajdonságait, valamint a gyártási paraméterek optimalizált, szabályozott alkalmazását és azok hatását a végtermékre.

Kulcsszavak: inert mag, pelletgyártás

BEVEZETÉS

A pelletek szilárd, szférikus alakú részecskék. Átmérőjük általában 0,5 mm és 1,5 mm közötti, a készítmény felhasználási módjától, vagy a gyártási technológiától függően változhat [1–3].

Pelleteket gyakran módosított (például nyújtott vagy késleltetett) hatóanyag-leadást biztosító filmbevonattal látják el. Az ilyen készítményeknek előnye, hogy a terápiás hatóanyagvérszint tartósan biztosítható a beteg számára. Csökkenthető a mellékhatások előfordulása, mivel elkerülhető, hogy a hatóanyag rövid idő alatt magas koncentrációban jelenjen meg a vérben. Csökkenthető a naponta alkalmazott gyógyszer mennyisége és gyakorisága, amivel javítható a betegek terápiás együttműködése [4].

Savérzékeny hatóanyagtartalmú pelletek esetében alkalmazhatunk kioldódást késleltető bevonatot is, amivel biztosítható, hogy a hatóanyag csak a bélben oldódjon ki, így elkerülve a gyomorsav káros hatásait. Csökkenthető továbbá azoknak a hatóanyagoknak a mellékhatása is, amelyek a gyomor számára károsak [4].

A szakirodalmak áttekintésével és összefoglalásával az inert magból kiinduló pelletgyártást és a pelletbevonást (például módosított hatóanyag-leadást biztosító réteg felvitele) befolyásoló tényezőket és gyakorlatban előforduló problémáit mutatom be.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A pelletek gyártásához kiindulásként használt inert pelletmagok többféle anyagból épülhetnek fel, amelyekből kiválasztható az adott gyógyszerkészítmény számára a legideálisabb [3, 5].

Pellet production from inert core, factors influencing pellet production and pellet coating and their possible effects

The aim of this study is to present the quality properties of the materials used in the production and coating of pellets from inert cores, as well as the optimized and controlled application of the production parameters and their impact on the final product.

Keywords: inert cores, coating of pellet

Ilyen anyagok lehetnek például szacharóz, mikrokristályos cellulóz, izomaltóz, xilit, mannitol, szilika (*Silica colloidalis*), borkősav, laktóz, kalcium-karbonát, keményítő vagy karnauba viasz. Közös jellemzőjük, hogy nem tartalmaznak hatóanyagot, viszont a gyártási folyamat során ezekre az inert magokra történik a hatóanyagot tartalmazó por, oldat vagy szuszpenzió felvitele, rétegzése [3, 5].

KRITIKUS GYÁRTÁSI TÉNYEZŐK

Az elkészült pellet minőségére és a gyártására hatással lévő tényezők közül az alábbiakkal találkozunk a cikk során:

- Kiindulási inert pelletmagok minősége.
- Bevonó folyadék minősége és porlasztása.
- Belépő levegő térfogatarama, hőmérséklete és páratartalma. Harmatpont.
- Porleválasztó zsákok.

Kiindulási inert pelletmagok minőségének hatásai

Az inert magok részecskeméret-eloszlása jól ismert kritikus minőségi tulajdonság [3, 5], fontos, hogy az eloszlás egy meghatározott mérettartományon belül lehetőleg homogén legyen. Nagy mértékű inhomogenitás esetén, az eltérő – kisebb vagy nagyobb – átmérőjű pelletek aránya magasabb, amely hatással van a gyártásra és az elkészült pellet minőségére [6]. A pellet felépítését tekintve az inert mag általában nagyobb részt tölt ki, mint a hatóanyagot tartalmazó réteg [3], így az elkészült pellet méretét is nagyban befolyásolja.



Nagy Norbert gyógyszerész diplomáját 2018-ban vehette át a Pécsi Gyógyszerésztudományi Karon, majd ezt követően 2022-ben a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán szerezte meg a Gyógyszertechnológiai szakképzettségét. Az alapképzést követően, 2018 óta egy magyarországi gyógyszer vállaltnál helyezkedett el. Az elmúlt 5 évben több munkakörben is megfordult. Jelenleg meghatalmazott személy és minőségbiztosító csoportvezető pozícióban dolgozik.

Az elkészült pelleteknek meghatározott részecskeméret-tartománynak kell megfelelnie. A követelménynek nem megfelelő pelletek veszélyes hulladékként selejtezésre kerülnek [3, 7], tehát a fenti összefüggés alapján az inert pelletmagok inhomogenitása esetén a gyártás kihozatala is csökken, ami a gyártóra nézve anyagi veszteséggel jár.

A kisebb méretű pelleteknek nagyobb a fajlagos felületük [4, 8]. A fluid ágyas pellet gyártási technológia alapján porlasztófej(ek) segítségével, a hatóanyagot tartalmazó folyadékot (oldatot vagy szuszpenziót) az inert mag felszínére permetezik. A meghatározott hőmérsékletre melegített és kondicionált levegő elpárologtatja a folyadékot, így a hatóanyagot tartalmazó réteg a pelletmag felületén egyenletesen épül fel [8]. Ezek alapján a kisebb méretű, azonban nagyobb fajlagos felületű pellet hatóanyag-tartalma magasabb, mint a nagyobb méretű azonban kisebb fajlagos felületű pelletké, ami a gyártási tételen belüli hatóanyag inhomogenitást okozhat.

A pelletfilmbevonást gyakran Wurster-feltét segítségével végzik. Ennek a berendezésnek az alsó részében található egy belső henger, amelyben a porlasztó fejek helyezkednek el. A hengeren belüli részen a levegő áramlás nagyobb, így a pellet felfelé haladnak és közben a felszínükre a bevonó folyadék kerül. Amint a

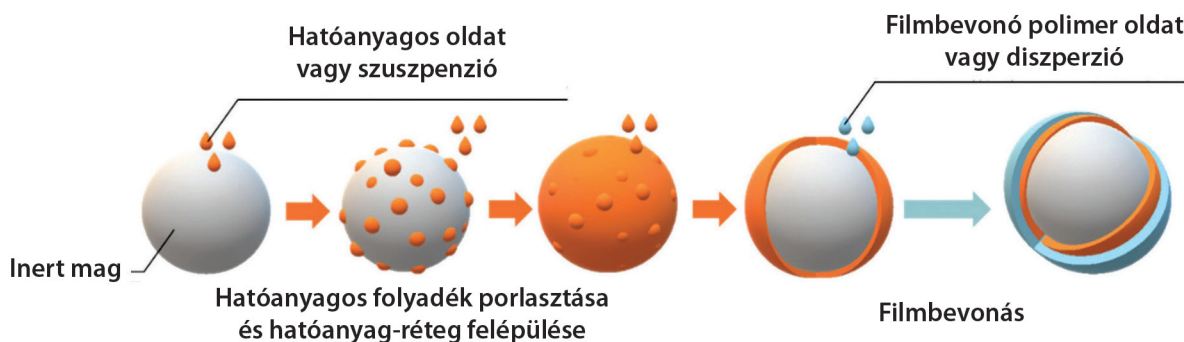
pelletek elérik a henger tetejét, ott az áramlás lecsökken, így annak két oldalán visszahullnak, és ez idő alatt lehetőség adódik a bevonat száradására. A pellet az előbb leírt, folyamatos cirkuláris mozgás során kapják meg a megfelelő vastagságú bevonatot [6].

A pellet mérete nagyban befolyásolja a hatóanyag kioldódását is. Ennek oka egyrészt, hogy a kisebb méretű pelletből egységnyi idő alatt több hatóanyag tud kioldódni, másrészt a nagyobb részecskék bevonata vastagabb. Az eltérő bevonatvastagságra magyarázat lehet, hogy a kisebb átmérőjű és tömegű részecskék jobban felgyorsulnak a henger alján, ennek eredményeként rövidebb idő alatt jutnak át a porlasztási területen, majd a hengerből való kilépés után magasabbra jutnak és tovább keringenek a gyártó berendezésben, így lassabb a cirkulációjuk, ritkábban kerülnek bevonásra. Ezenkívül a nagyobb pellet képesek leárnyékolni a kisebbeket a porlasztási zónában [6].

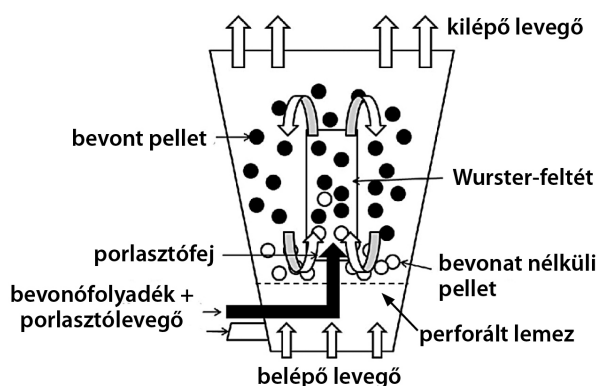
A gyártási tétel hatóanyag-kioldódási eredményét tehát nagyban befolyásolja, hogy milyen arányban tartalmaz kisebb vagy nagyobb méretű pelleteket [2, 4, 10].

Kísérletek bizonyítják, hogy örvénygenerátor beépítésével, valamint a levegő elosztó lemez alakjának megváltoztatása révén nagyban csökkenthető a pelletmérettől függő hatóanyag kioldódás problémája. A kísérletek alapján a henger és a levegő elosztó lemez közti távolság növelése is javított a kioldódáson. Ennek magyarázata, hogy ezek a módosítások a Wurster-feltétben belül megváltoztatják a pellet mozgás dinamikáját, csökken a nagyobb pellet árnyékoló hatása, a kisebb szemcsék keringési ideje rövidül és gyakoribb lesz a bevonási ciklus [6].

Több gyakorlati megoldás is létezik, amivel csökkenthető a nem megfelelő részecskeméretű kiindulási inert pellet magok mennyisége. Ennek egyik módja a gyártók felé támasztott követelmény, amelyben sze-



1. ábra Pelletgyártás és -bevonás [3]



2. ábra Wurster-feltét sematikus képe [9]

repel, hogy milyen mérettartományban kell elhelyezkednie az inert magoknak, valamint százalékos arányban kifejtve mennyi térhet el a követelménytől [7]. További megoldásként egy plusz előkészítő technológiai lépéssel (például szitálási művelettel) is el lehet távolítani az inert pelletmagtételben a nem megfelelő szemcseméretű részecskéket [2, 8].

A bevonó folyadék minőségének hatása

A bevonó folyadék lehet a hatóanyagot vagy filmbevonatot tartalmazó oldat vagy szuszpenzió. A gyártás során a folyadék pelletre történő porlasztásának egyenletesnek kell lennie. El kell kerülni, hogy az esetleg összetapadt (más szóval aggregálódott) szemcsék a porlasztófejek dugulását okozzák [2]. A viszkozitás is nagyban befolyásolja az oldat vagy szuszpenzió folyási sebességét, valamint a porlasztás során keletkezett cseppek méretét és alakját [11, 12]. Az egyenletes és hatékony pelletgyártás érdekében tehát különböző viszkozitást módosító, valamint aggregálódását gátló segédanyagot alkalmaznak a bevonó folyadékban (vagy folyadék összetételében) [2].

A bevonó folyadék porlasztása

A bevonó folyadékot a porlasztófejbe pumpa segítségével juttatják el, melyet a megfelelő hőmérsékletre és nyomásra beállított porlasztó levegővel alakítanak permitté. A folyadék adagolási sebessége és a levegő nyomása határozzák meg a permet finomságát, amely a porlasztás irányával és kúpszögével együtt szintén fontos szerepet tölt be a filmréteg kialakításában [2]. A megfelelő nyomás, folyadék térfogat és a porlasztófej átmérő kiválasztása kulcsfontosságú az egyenletes bevonat kialakításában [2, 11]. A porlasztófej kiválasztása során fontos szempont, hogy minél kisebb

a fúvóka belső átmérője, annál egyenletesebb lesz a kialakított permet [2, 11]. A kisebb fúvókabetét átmérőnél azonban nagyobb a veszélye a porlasztófej eldugulásának [11], ezt elkerülendő általában több fúvókát vagy fúvókasort alkalmaznak [2, 11].

Fontos szempont, hogy a fúvóka képes legyen a megfelelő porlasztásra nagyobb folyadékadagolási sebességnél is [2, 11]. A magas adagolási sebesség esetén nagyobb méretű folyadékcseppek is keletkezhetnek, amelyek nem tudnak egyenletesen eloszlani a pellet felületén, nem párolognak el kellő időben, emiatt a pelletek helyi túlnedvesedéséhez és összeragadásához vezethetnek [2, 11]. Az összetapadt pellettekből a hatóanyag kioldódása nem egyenletes, mivel a kioldódást befolyásolja a pellet mérete és alakja [2, 5, 10], valamint a gyártás végén a követelménynél nagyobb méretű pelleteteket veszélyes hulladékként selejtezik.

Amennyiben a beállítások során túl magas porlasztó nyomást alkalmaznak, túl finom permet jön létre [2]. A nagyon kis folyadékcspek, azelőtt megszáradhatnak, mielőtt megfelelően el tudnának oszlani a pellet felületén, vagy akár a permet porlasztva szárítása is felléphet a fluid levegő hatására. Ekkor a cseppek nem érik el a pelletek felületét, hanem még azelőtt elpárolog a folyadék belőlük, így nem tud az oldott anyag a pellet felületére rétegződni. Ez a jelenség a pellet felszínének egyenetlenségét, hatóanyag-tartalom és hatóanyag-kioldódás problémákat okozhat [11].

A belépő levegő térfogatára

A fluidizációs pelletgyártás alapja, hogy a pelletek halmazán keresztül előzetesen megszűrt és megfelelő hőmérsékletre melegített levegőt áramoltatunk, amely a fluidizátor berendezés alján található porózus vagy perforált lemezen áramlik keresztül. A beáramló levegő hatására a pellethalmazréteg fellazul, a szemcsék eltávolodnak egymástól, nő a hézagterfogat, csökken a réteg sűrűsége, majd a megfelelő áramlási sebesség elérésekor a pellettereg megmozdul, és a szemcsék önálló mozgásba kezdenek [2]. A fluidizátorba belépő levegő mennyisége felelős a szemcsék mozgásáért, keringéséért és a pelletek száradásáért a bevonás során [11].

A levegőelosztó lemez nagyban befolyásolja a fluidizátorba egységnyi idő alatt belépő levegő térfogatát és nyomását. Minél kisebb az elosztó lemez nyílásfelülete, annál kevesebb levegő jut át rajta. A megfelelő elosztólemez kiválasztása esetén figyelembe kell venni a pelletek szemcseméretét és a magágy méretét is [11].



Az elégtelen légáramlás és levegő térfogata több gyakorlati problémához is vezethet. Amennyiben nem elegendő a belépő levegő térfogata vagy sebessége a pelleték megfelelő szárításához és mozgatásához, abban az esetben felléphet a pelleték helyi túlmedvesedése a bevonás során. Ez a korábban már részletezett összetapadáshoz, gyártásihozatali, valamint hatóanyag-tartalmi és hatóanyag-kioldódási problémákhoz vezethet [2, 11].

Amennyiben viszont a belépő levegő térfogata vagy sebessége túl magas, a túlzottan nagy légáramlás hatására a pelleték mozgása megnövekedik. Gyakrabban ütköznek egymással a pelletszemek, ami a pelleték kopásával, töredezésével, valamint a bevonat sérülésével járhat. Továbbá előidézheti és fokozhatja a bevonó folyadék porlasztva szárítását. A megfelelő légáramlási sebesség és térfogatáram meghatározása minden fluidizátor berendezés esetében egyedi, ami a berendezéstől és a termék jellemzőitől is függ, például a gyártási tétel nagysága, részecskesűrűsége, pelleték mérete és alakja [2, 11].

A belépő levegő hőmérséklete

A belépő levegőt rendszerint meghatározott hőmérsékletre melegítik fel, mielőtt a perforált lemezen keresztül a fluidizátorba jut. A belépő levegő hőmérsékletének szabályozása nagyon fontos, mivel nagy mértékben befolyásolja a pellet bevonatának minőségét [13]. A porózus és nem elégséges filmbevonat hatóanyag-kioldódási problémákhoz, savérzékeny gyógyszerek esetében hatáscsökkenéshez vezethet [15].

Optimális hőmérsékletű levegő alkalmazása mellett, lehetővé válik, hogy az oldószer párolgása kellően lassú legyen, hogy a beporlasztott folyadékcseppek megfelelően szét tudjanak terülni a pellet felületén, valamint a filmbevonat esetében a polimer részecskék összeolvadása is végbe tud menni. Azonban ahhoz elég gyorsnak kell lennie, hogy a pellet túlmedvesedését elkerüljük, ami a már említett összeragadáshoz vezethet [13].

Amennyiben a belépő levegő hőmérséklete túl magas, a beporlasztott folyadékcseppek még azelőtt kiszáradnak, hogy a pellet felszínén összefüggő bevonatot eredményeznének. Ez a pellet és a bevonat felületének egyenetlenségéhez vezethet. A pellet egyenetlen felszíne miatt, a kitüremkedő részek a szemcsék egymásnak való ütközése során kophatnak, sérülhetnek. Felléphet a bevonó folyadék cseppjeinek porlasztva szárítása is. A fent leírt problémák miatt a hatóanyag

vagy a bevonat nem tud a pellet felületére épülni, valamint a pelletágyban megjelenő por hozzátapadhat a filmbevonatok felületéhez, egyenetlen bevonatot eredményezve [11].

Amennyiben túl alacsony a belépő levegő hőmérséklete, hosszabb időre van szükség a folyadék elpárolgásához és a bevonat száradásához [11], ami a pelletszemek egymáshoz ragadásához vezethet [14]. Másik probléma, hogy filmbevonás során lehetővé teszi, hogy a pellet felületéről oldódva a nedves bevonatrétegbe vándoroljanak ható- és segédanyagok, amelyek csökkentik a folyadékréteg felületi feszültségét és a folyadékcseppek összeolvadásához szükséges kapilláris erőket, ami porózusabb és áteresztőbb bevonatot eredményez [11].

Vizes diszperzióval történő pellet filmbevonás esetén ismert probléma, hogy amennyiben nem érik el a minimális filmképződési hőmérsékletet, abban az esetben a polimerek összeolvadása nem történik meg a pellet felületén [15]. A minimális filmképződési hőmérséklet függ az anyagi minőségtől [11], így figyelembe kell venni a bevonó anyagok tulajdonságait a belépő levegő hőmérsékletének meghatározásakor.

A belépő levegő páratartalma és a harmatpont hatása

A fluidizációhoz szükséges levegőt általában a külső környezetből nyerik, amit először megszűrnek (például HEPA szűrő segítségével), majd megfelelő hőmérsékletre melegítének, valamint a korszerű berendezések esetében a páratartalom kondicionálására is lehetőség van [2, 12].

A belépő levegő abszolút páratartalma nagymértékben befolyásolja a bevonás folyamatát. Túl alacsony páratartalom esetén a bevonat rideg és törékeny lesz. A belépő levegő hőmérsékletének csökkentésével elensúlyozni lehet bizonyos mértékig az alacsony páratartalom negatív hatását, azonban egy bizonyos pont után a túlmedvesedés és pelleték összeragadása figyelhető meg, az előző pontban leírtak alapján [13]. A levegő alacsony páratartalma még kisebb hőmérsékleten is növeli a fluidizációs levegő szárítási képességét, valamint a pelleték túlzott statikus feltöltődését is okozhatja [11, 12].

A külső levegő páratartalma évszakonként, napon és napszakonként is változhat [16]. A levegő páratartalmát nagyban befolyásolja a harmatpont. Harmatpontnak azt a hőmérsékletet értjük, amikor adott nedvességtartalom mellett a levegő páratartalma telí-

tetté válik. Amikor a levegő hőmérséklete eléri a harmatpontot, akkor megindul a levegőben lévő nedvesség kondenzációja. A harmatponti hőmérsékletet alapvetően három tényező befolyásolja, a levegő hőmérséklete, a levegő vízgőztartalma és a levegő nyomása [16].

Amennyiben túl magas a belépő levegő abszolút páratartalma, akkor a nedvesség lecsapódhat akár a gyártó készülék vagy akár a pelleték felületén is, ami a már említett helyi túlnedvesedés problémáihoz vezethet [11, 12].

A pelletgyártás és bevonás kezdeti szakaszában nem ajánlott, hogy a termék nedvességtartalma magas legyen, amit a belépő levegő hőmérsékletének növelésével, abszolút páratartalmának csökkentésével, valamint a folyadék porlasztás sebességével lehet szabályozni. A gyártás későbbi szakaszaiban módosíthatók az előbb említett paraméterek (páratartalom, hőmérséklet és porlasztási sebesség) [11, 12].

PORLEVÁLASZTÓ ZSÁKOK

A fluidizációs pelletgyártás során jelentős lehet a porkihordás. A kilépő levegő elvezetése során porleválasztó zsákokat alkalmaznak a fluidizátor tetején, hogy a csökkentsék a levegővel távozó ható- és segédanyagokat tartalmazó por mennyiségét [2]. Amennyiben a zsákszövet porozitása túl nagy vagy sérült, akkor megnő a rendszerből eltávozó anyag mennyisége, ami negatívan befolyásolja a gyártási kihozatalt. Amennyiben a porleválasztó zsákok szövetének porozitása túl alacsony, akkor könnyen eltömődik a finom portól, így a belépő levegő nehezebben távozik a rendszerből, csökkentve annak áramlását és a magágymozgását, ami befolyásolja a termék minőségét és hozamát.

ÖSSZEFOGLALÁS

Megállapítható, hogy az inert magból kiinduló pelletgyártás és bevonás során nagyon fontos a felhasznált anyagok minőségi tulajdonságai (inert pellet mag ré-

szecskeméret eloszlása, folyadékok viszkozitása), valamint a gyártási paraméterek (a belépő levegő hőmérséklete, térfogatáram, porlasztási nyomás, folyadékadagolási sebesség) optimalizált, nagy figyelmet és gyakorlatot igénylő szabályozott alkalmazása.

Irodalom

1. Sharma S. K., Gandhar S. S., Dwivedi K.: Pellets and Palletisation: a Review Article. The Journal of Oriental Research Madras. 92(42): 113-118 (2021) – 2. Dévay A.: Gyógyszertechnológia alapjai. Pécsi Tudományegyetem. Pécs. (2013): 211-234., 365-380., 381-392., 481-508., 509-522 – 3. Kállai-Szabó N., Lengyel M., Farkas D., Barna Á. T., Fleck C., Basa B., Antal I.: Review on Starter Pellets: Inert and Functional Cores. Pharmaceutics. 14(6): 1299 (2022) – 4. Gorria P., Revel J.: Modified-Release Formulations: Improving Efficacy and Patient Compliance. Pharmaceutical Technology: 6-8. (2019) – 5. Sidwell, R.; Hansell, J.; Rane, M.; Rajabi-Siahboomi, A.R.: Characterization of Inert Cores for Multiparticulate Dosage Forms. In Multiparticulate Drug Delivery; Springer: New York.: 5-35. (2017) – 6. Brezovar, T., Hudovornik, G., Perpar, M.; The Effect of Design and Size of the Fluid-Bed Equipment on the Particle Size-Dependent Trend of Particle Coating Thickness and Drug Prolonged-Release Profile; AAPS PharmSciTech; 24, 93 (2023) – 7. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union 5. Chapter 6-9. (2015) – 8. Zaman M., Saeed--Ul-Hassan S., Safraz R. M., Batool N., Qureshi M.J., Aakram M.A., Munir S., Danish Z.: Pellets and Pelletization: Emerging Trends in the Pharma Industry. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. 73(6): 1415-1425 (2016) – 9. https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-the-Wurster-coating-process-in-the-fluidized-bed-chamber_fig3_320073437 2024.01.10 – 10. Lorck, C. A., Grunenberg, P. C., Jünger, H., Laicher, A.: Influence of process parameters on sustained-release theophylline pellets coated with aqueous polymer dispersions and organic solvent-based polymer solutions. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 43: 149-157. (1997) – 11. Sonar G. S., Rawat S. S. Wurster technology: Process variables involved and Scale up science. Innovations in Pharmacy and Pharmaceutical Technology. 1(1): 100-109. (2015) – 12. Dumpala R., Patil C.: A Review on Pellets and Pelletization Techniques. International Journal of Trend in Innovative Research. 2(4): 9-21. (2020) – 13. Yang, S. T., Ghebre-Sellassie, I.: The effect of product bed temperature on the microstructure of Aquacoat-based controlled-release coatings. International Journal of Pharmaceutics. 60(2): 109-124. (1990) – 14. Tang, E. S. K., Wang, L., Liew, C. V., Chan, L. W., Heng, P. W. S.: Drying efficiency and particle movement in coating - Impact on particle agglomeration and yield. International Journal of Pharmaceutics, 350(1-2): 172-180 (2008) – 15. Farag, Y., Leopold, C. S.: Influence of the inlet air temperature in a fluid bed coating process on drug release from shellac-coated pellets. Drug Development and Industrial Pharmacy, 37(3): 320-328. (2010) – 16. Clayton H. R.: Surface Dew Point and Water Vapor Aloft. Journal of Applied Meteorology. 2(6): 776-779 (1963)

Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet,
7624 Pécs, Rókus utca 2.

Levelező szerző: nykly94@gmail.com

Szabó Imola¹, Kerényi Mónika²

Antibakteriális hatásért felelős vegyületek meghatározása egyes népgyógyászatban használt növények kivonataiban

Az erdélyi népgyógyászatból három olyan növényt vizsgáltunk, amelyet hagyományosan sebfertőzés kezelésére használnak. Ezek a közönséges orgona (*Syringa vulgaris*), a közönséges farkasalma (*Aristolochia clematitis*) és a pókhálós bojtortján (*Arctium tomentosum*), amelyeknek a *Staphylococcus aureus*, meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és a fertőzést okozó *Staphylococcus epidermidis* elleni antimikrobiális vegyületei még nincsenek meghatározva. Ezen tanulmány célja, hogy különböző vékonyréteg-kromatográfiás (TLC) technikák és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia (high performance liquid chromatography, HPLC) – tömegspektroszkópia (mass spectroscopy, MS) analitikai módszer segítségével azonosítsa az említett növények antimikrobás hatásáért felelős vegyületeit.

Kulcsszavak: oleanolsav, antimikrobás hatás, TLC-autobiográfia, HPLC-MS, arisztolochiasav, INT

Identification of compounds responsible for antibacterial activity in extracts of certain plants used in folk medicine

From Transylvanian folk medicine, we examined three plants traditionally used to treat wound infections. These are common lilac (*Syringa vulgaris*), common birthwort (*Aristolochia clematitis*) and woolly burdock (*Arctium tomentosum*), whose antimicrobial compounds against *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and *Staphylococcus epidermidis* caused nosocomial infection, have not yet been identified. The aim of this study is to identify the compounds responsible for the antimicrobial activity of these plants using different thin-layer chromatography (TLC) techniques and high performance liquid chromatography (HPLC)-mass spectroscopy (MS) analytical method.

Keywords: oleanolic acid, antimicrobial activity, TLC- autobiography, HPLC-MS, aristolochic acid, INT

BEVEZETÉS

A bakteriális fertőzések komoly egészségügyi terápiás és gazdasági nehézséget okoznak a mindennapi életben. Kiemelt helyszíne a kórházak, ahol a multi-rezisztens baktériumok által okozott nosocomialis fertőzések olykor nagyobb problémát jelentenek a beteg egészségügyi ellátása során, mint maga az alapbetegség, amivel bekerült.

A gyógynövényeknek mindig is nagy szerepük volt a népgyógyászatban. Azonban a gyógyszeriparban – azon belül is a szintetikus gyógyszerkészítmények felgyorsult fejlődésével, – a növényi hatóanyag kutatás egy kis időre perifériára szorult, de ezen örökzöld témák időről időre előkerülnek. A magyar népgyógyászatban előforduló gyógynövények napjainkban is fontos szerepet töltenek be a fito- és aromaterápiákban [1]. Papp Nóra és munkatársai nagy szerepet játszottak abban, hogy a gyógynövénykincsről az információkat dokumentálják, megelőzve azt, hogy feledésbe merüljenek. A gyógynövények begyűjtése után vizsgálatokkal támasztották alá azok hatásait orvosi szempontból. A kutatócsoport az erdélyi terep-

korlatai során értékes mintákkal és adatokkal gazdagodott [2].

A kutatásunk a népi hagyományokon alapuló, elsősorban seb- és egyéb bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógynövények vizsgálatán alapultak, amelyekből vagy bizonyos részeiből készült kivonatok, tinktúrák vagy főzeteket mai napig alkalmazták a hatékonyságuk miatt. Az illóolajok antibakteriális hatása ismeretes, ezért más kémiai összetevők meghatározása és azonosítása lett a vizsgálataink célja azoknál a növényi kivonatoknál, amelyeknél előzőleg antibakteriális hatást tapasztaltunk tápleves hígításos módszerrel. Azonosítva ezek a növényi antibakteriális hatóanyagok lehetővé tehetik, hogy új nézőpontot, új modell vegyületeket adjanak a gyógyszerfejlesztés számára. A terápiás lehetőségek eredményesebbé válnak, elérhetőek legyenek és remélhetőleg a multi-rezisztens kórokozók eliminálást is elérjék.

ANYAG ÉS MÓDSZERTAN

Általunk vizsgált növények a közönséges orgona (*Syringa vulgaris*), a közönséges farkasalma (*Aristo-*



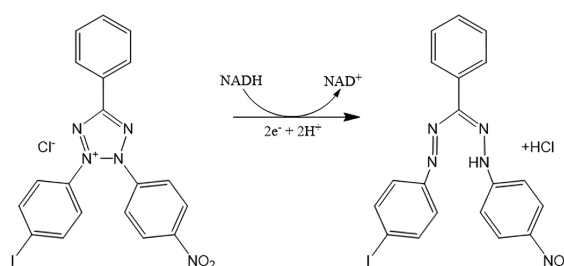
Szabó Imola 2023-ban végzett a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán mint gyógyszerész. Kutatómunkáját az Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézetnél végezte. Témájával elnyerte a PTE Kriszbacher Ildikó tehetséggondozó ösztöndíját, valamint részt vett a 2023-ban rendezett OTDK-n, ahol különdíjat kapott.



1. ábra A „dot”-bioautográfia – minták felvitele egy-egy pontban TLC lemezekre

lochia clematidis) és a pókhálós bojtortján (*Arctium tomentosum*), amelyeket elsősorban sebfertőzés kezelésére és gyulladáscsökkentésre alkalmaznak. Az előbbieken kívül a közönséges orgonát és a pókhálós bojtortján gyógytea formájában emésztési panaszok enyhítésére is fogyasztják. A közönséges farkasalma a benne található arisztolochiasav karcinogén tulajdonága miatt kizárólag topikálisan alkalmazható. Kutatómunkánk során a közönséges orgona lila színvariánsának levelét és virágát, a közönséges farkasalma levelét és termését, valamint a pókhálós bojtortján herbáját vizsgáltuk.

Az alkalmazott módszerek több egymásra épülő és párhuzamosan értékelhető lépésből tevődnek össze. A vizsgált növényi részek különböző kivonatait korábban extrahálták a kutatócsoport tagjai Lee J.H. és mtsai. módszere szerint [3]. A vékonyréteg-kromatográfiás (thin layer chromatography, TLC) módszerek széles spektrumát felhasználva, a növényi kivonatok vékonyréteg kromatográfiás elválasztását megelőzve egy úgynevezett „dot (pont) bioautográfiát” végeztünk staphylococcusok és Gram-negatív baktériumtenyészetekkel szűrőként (**1. ábra**). A kisebb darabokra vágott lemezekre 10-10 µl kivonatos mintát vittünk fel.



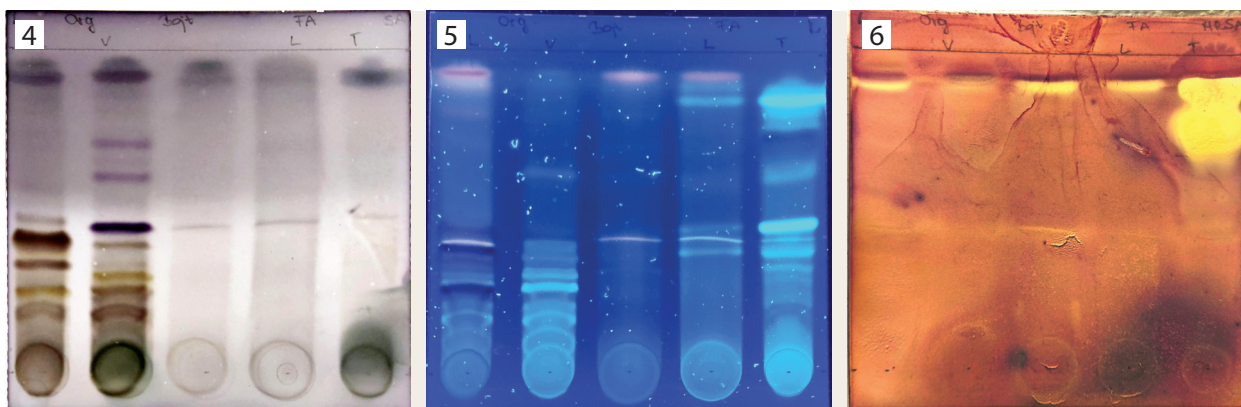
2. ábra Baktériumenzimek reakciója az INT-vel – színes termék keletkezése

A teljes száradást követően, ami általában egy napot vett igénybe, a lemezeket steril csipesz segítségével az előzőleg Mueller–Hinton-táplevesben felnövesztett baktérium szuszpenziókba (10^{9-10} CFU /ml) belemerítettük 10 másodpercre. Fontos a megfelelő idő meghatározása, mert ha rövidebb ideig vannak a lemezek a szuszpenzióban, akkor nem történik meg a baktériumok kitapadása, illetve a hosszabb idő hatására a szilikagél és a mintakomponensek is leoldódhatnak az alumínium lemeztől. Egy lemezt egyféle baktériumot tartalmazó táplevesbe mártottuk. A lemezeket ezután a környezeti párárt megtartó tároló dobozokba helyeztük, majd meleg szekrényben 37 °C-on inkubáltuk 24 órán át. Másnap jódnitrotetrazolium-klorid reagenssel (INT) lefújtuk a lemezeket és további 2 órára visszahelyeztük 37 °C-ra. Egy jellegzetes színreakció játszódott le a lemezeken, amelynek alapja a baktériumok metabolikus aktivitása, vagyis a dehidrogenáz enzimük révén redukálják a terazolium sót lila formázán festékké (**2. ábra**). A fehér foltok vagy körök megjelenése a lemezeken jelzi az antibakteriális komponens jelenlétét, mivel az élő baktériumokra jellemző színreakció nem volt látható (**3. ábra**).

A TLC olyan kromatográfiás módszer, amelyben az elválasztás az abszorpció alapján történik. Az álló fázis az abszorbens, amely az általunk végzett vizsgá-



3. ábra A „dot”-bioautográfia – élő baktériumok INT-vel való kimutatása



4. ábra Vanillin-kénsav reagenssel való előhívás TLC lemezen. A képen balról jobbra haladva a közönséges orgonalevél, orgonavirág, a pókhálós bojtorján herba, a közönséges farkasalma levél, termés mintái. A minták az etil-acetát / metanol/ víz (100:13,5:10) elegyben lettek futtatva

5. ábra A TLC lemezen futtatott minták elválasztott vegyületeinek detektálása UV fényben (365 nm-en). A lemezen balról jobbra haladva a közönséges orgonalevél, -virág, pókhálós bojtorján herba, közönséges farkasalma levél. termés mintái. A minták az etil-acetát / metanol/ víz (100:13,5:10) elegyben lettek futtatva

6. ábra Bioautográfia TLC lemezen- MRSA baktérium tenyészet felhasználásával INT alkalmazását követően jól láthatóak a területek, ahol nincs élő baktérium. A lemezen balról jobbra haladva közönséges orgonalevél, -virág, pókhálós bojtorján herba, közönséges farkasalma levél, termés mintái. A minták az etil-acetát / metanol/ víz (100:13,5:10) elegyben lettek futtatva.

I. táblázat A TLC-bioautográfia-eredmények kiértékelése

Minta	Gátlás retenciósfaktora (Rf)	UV szín 365 nm-en	Vanillin-kénsav előhívó szín
Orgonalevél	$7,1 / 8 = 0,8875$	halvány rózsaszín	–
Orgonavirág	$7,1 / 8 = 0,8875$	–	–
Bojtorján herba	$7,1 / 8 = 0,8875$	rózsaszín	–
Farkasalmalevél	$7,1 / 8 = 0,8875$	–	–
Farkasalmatermés	$7,1 / 8 = 0,8875$	kék	–
Farkasalmatermés	$6 / 8 = 0,75$	halványkék	halvány citromsárga

latokban alumíniumlapon elosztatott szilikagél. A minta térfogatának felvitelét az adott kivonat koncentrációja határozta meg, átlagos felvitt térfogat 3 és 10 µl között volt, amely 300–500 µg szárazanyagnak felelt meg. Elsősorban a növényi kivonatok butanolos frakcióit vittük fel, mivel a dot-bioautográfiás eredmények, valamint a kutatócsoport által végzett tápvelés hígítási minimális gátló koncentrációk (minimal inhibitory concentration, MIC) eredményei alapján ezek bizonyultak ígéretesnek ahhoz, hogy megfelelő eredményeket kaphassunk az általunk vizsgált baktériumokkal szemben. A felvitel több paralel lemezre történt. A leírások alapján [4–6] három különböző eluens keverékkel végeztük az elválasztásokat. A három mozgófázis etil-acetát:metanol:víz (100:13,5:10), toluol:etil-acetát (93:7) és kloroform:éter:metanol (30:10:3) elegye volt.

Az elválasztások után a TLC lemezek egy sorozatára kémiai előhívószert, vanillin-kénsav reagenst alkalmaztunk azt követő 15 perces 100 °C-on való elő-

hívással, hogy a komponensek láthatóvá váljanak (4. ábra). Mivel ezzel a kémiai reagenssel történő detektálás egy invazív eljárás, így a további vizsgálatokban ezeket a lemezeket nem alkalmaztuk. A vanillin-kénsav reagens elsősorban a szteroidok, fenol és illóolaj komponensek detektálására szolgál [7]. A különböző növényi komponensek kimutatására többféle reagenst alkalmaznak, de a kivonataink mennyisége nem engedte meg, hogy további elválasztásokat végezzünk TLC lemezeken. Általában egyszerre 12 ugyanolyan paralel lemez készült a mintafelvételkor, mivel egy-egy minta kivonat elválasztásához három különböző eluens alkalmaztunk és a bioautográfia is több baktérium törzsszel történt, a nem invazív és invazív eljárásokhoz továbbá kontroll lemezekre is szükség volt.

Egy nem invazív kimutatási módszert, (UV fényrel történő detektálás) is elvégeztük a paralelként elkészített lemezeken. 365 nm hullámhosszon láthatóvá váltak a kivonatok komponensei, amelyekről fénykép-

felvételeket készítettünk dokumentálásra (5. ábra), hogy a későbbiekben is össze tudjuk hasonlítani a baktériummal vizsgált lemezek retenciós faktor (Rf) értékeivel.

Egy egységes adatbázis jelenleg nem áll rendelkezésünkre, amely pontos meghatározást adna, hogy adott mozgófázissal, adott előhívószerral és adott Rf-értéknél milyen vegyület/ vegyületcsoport található.

A bioautográfia elvégzésénél a már megfuttatott és megszárított paralel lemezek a „dot” bioautográfiához hasonló módon végeztük különböző baktérium tenyészetekkel, (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, methicillinrezisztens *S. aureus* (MRSA) ATCC 43300 és *S. epidermidis* klinikai törzzsel. Enyhén meleg levegő segítségével a baktérium tenyészetet kissé rászárítottuk a lemezekre, hogy a megjelenő vékony kromatográfiás csíkok elkülönülése pontosabb legyen, vagyis, ne folyjanak meg a lemezen a komponensek az esetleges folyadékfelhalmozódás következtében. Ezt követően párás környezetbe helyeztük őket, a „dot”-bioautográfiához hasonlóan. A 37 °C-on való 24 órás inkubálás után az előhívás szintén 0,2% INT oldattal történt, ami 2–4 órás inkubálást igényelt 37 °C-on, hogy a reakció végbemenjen. A még nedves lemezeket száradni hagytuk a pontos detektálás érdekében. Szépen elkülönült fehér sávok láthatóak a lila háttérben, de bizonyos esetekben csak nagyobb fehér foltok jelentek meg (6. ábra). Ezek a foltok jelenthetnek szinergizmust a komponensek között, így egy karakterisztikusabb gátlási zónát létrehozva, vagy akár a nagyon hasonló fizikai-kémiai profiljuknak köszönhetően, közel helyezkednek el egymáshoz az elválasztás után ennél fogva a gátlási zónáik összeérnek nagyobb foltokat alkotva.

A kontroll lemezről, amelyet csak nem invazív UV fényes detektálásra használtunk, le lehetett kaparni a gátlási zónáknak megfelelő területen az antimikrobás vegyületet tartalmazó szilikagél. Az eltávolított szilikagél darabkák 1.5 ml-es eppendorf csövekbe lettek gyűjtve külön-külön és belőlük metanollal oldottuk ki a növényi vegyületeket. Ezekből a mintákból a komponenseket nagyhatékonyságú folyadék kromatográfia (HPLC) - tömegspektroszkópia (MS) segítségével mutattuk ki. A HPLC-MS vizsgálatokat a PTE GYTK Gyógyszerési Kémia Intézete végezte el számunkra. Ezen analitikai módszer eredményeként egy-egy tömegspektrumot kaptunk a *Compound Discoverer 3.3*, *Thermo Scientific* szoftver által. Egy valószínűségi analízis során társítja a szoftver a legesélyesebb komponens tömeg alapján. A szoftver

létrehoz egy-egy HPLC-kromatogramot a fontos részleteket kiemelve és egy ehhez tartozó tömegspektrumot az eredmények kiértékeléséhez. A tömegspektrum lehet fragmentáció nélküli (MS1 spektrum), illetve tartalmazhatja a fragmentáció nélküli spektrumban talált anyagok fragmentjeit (MS2 spektrum), ami jelentősen növeli az azonosítás biztonságát. A HPLC-MS vizsgálatok elvégzésénél több nehézség adódott. Probléma volt, hogy a lekapart mintákban a komponensek nagyon kis koncentrációkban voltak jelen, ezért az eredeti butanolos kivonatokkal is történt HPLC-MS vizsgálat. A korábbi eredmények és az eredeti butanolos kivonatok eredményeit összevetve az ismeretlen antibakteriális komponens meghatározásának esélye jelentősen megnőtt. A mérési folyamatot áttekintve feltűnt, hogy egy-egy HPLC-MS futtatás során rengeteg egyéb vegyület is előfordulhat, mint például lágyítószerek, amelyek zavarhatják, vagy esetleg elmaszkírozhatják az eredményeket. A kiértékelést tovább nehezítette a tény, hogy egy tömeghez rengeteg vegyület tartozhat. A talált tömegek alapján a szoftver társítja a vegyületeket a különböző valószínűség számítások alapján, így ezek csak megközelítő eredmények. Jelenleg nem áll rendelkezésünkre egy szűkített adatbázis, amely növény, vagy hatás specifikus lenne, ezért nehézségekbe ütközött az azonosítás.

EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

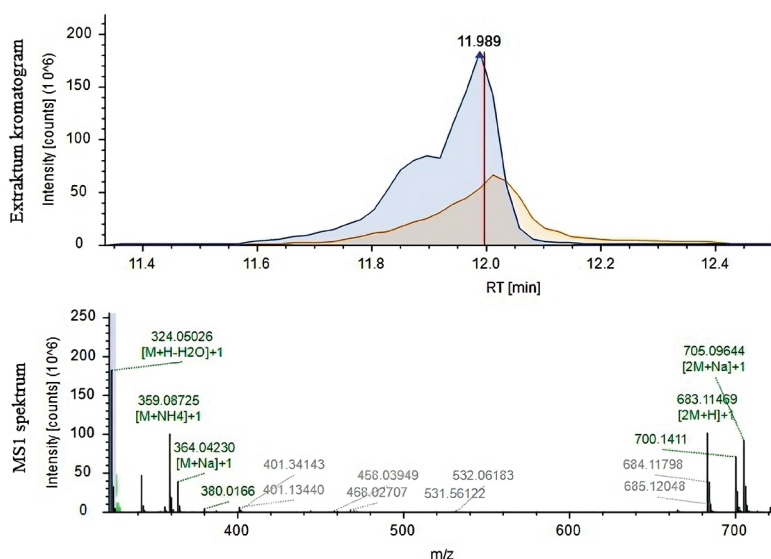
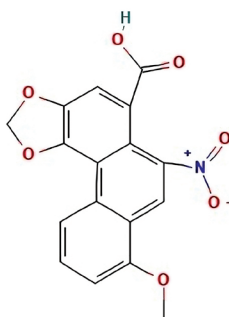
A TLC-bioautográfia módszer alkalmazása kimonodottan jó és értékelhető eredményeket adott. Az INT egy megbízható és látványos előhívószernak minősült, *Staphylococcus aureus*, illetve methicillinrezisztens *S. aureus* (MRSA) – Gram-pozitív baktériumok esetében. A TLC-bioautográfia eredmények kiértékelését az I. táblázat mutatja.

A HPLC-MS vizsgálatok eredményeinek statisztikai elemzése alapján 6 antibakteriális komponens le lehetett nagy valószínűséggel azonosítani. A farkasalma termés mintájában egy szignifikáns koncentrációval jellemezhető vegyület van, amely valószínűleg arisztolochiasav. (7. ábra) [2]. Az arisztolochiasav közismerten nefrotoxikus, mutagén és karcinogén. Belsőleges humán és állati felhasználása minden esetben ellenjavallt, azonban külsőleges felhasználása a sebkezelés terén igen eredményes.

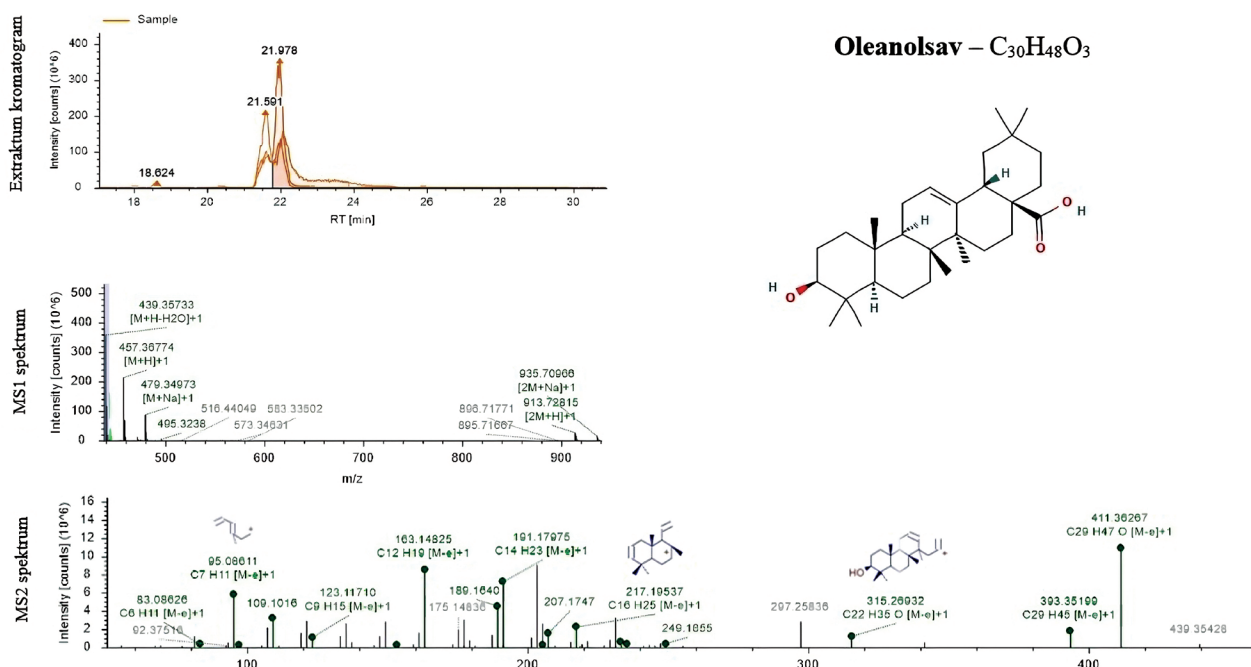
A közönséges (lila) orgona levél és virág kivonatban statisztikailag nagy valószínűséggel 5 antimikrobás komponens, így az oleanolsav, a szakuranetin,



Arisztolochia-sav – $C_{17}H_{11}NO_7$



7. ábra Arisztolochiasav HPLC-MS analitikai módszerrel való elemzése farkasalmatermés mintájából



8. ábra Oleanolsav HPLC-MS analitikai módszerrel való elemzése orgonalevél mintájából

a (6)-gingerol, a decil-gallát, valamint a lauramid volt kimutatható. Ezeket a vegyületeket korábban más növényeknél azonosították és kimutatták antibakteriális hatásukat. Az oleanolsav (8. ábra) számos ígéretes farmakológiai tulajdonsággal rendelkezik, mint gyulladáscsökkentő, májvédő és antioxidáns. Manapság fellendülőben van az oleanolsavnak és származékainak potenciális gyógyszerhatóanyagként való kutatása többek között az anti-HIV tulajdonságot okozó vegyületnek, amely *in vitro* gátolja a HIV-1 proteáz aktivitását [8, 9].

A szakuranetin antivirális, antiproliferatív, antioxidáns, antimikrobás, gyulladáscsökkentő, parazitaellenes, antimutagén, antifungális, antiallergiás, neuroprotektív, antimelanogén és tumorelles tulajdonságait szintén közzétették már [10, 11]. A (6)-gingerol számos jótékony farmakológiai tulajdonsággal rendelkezik, például gyulladáscsökkentő és antioxidáns. Rákellenes hatásának alapja a sejtszignál-útvonalak módosítása. A gingerol ezen területen nyújtott hatékonyságáról klinikai vizsgálatok is beszámoltak. Igazolták antibakteriális hatását és a *Pseudomonas*

aeruginosa törzsek biofilmképződésének antagonista módon való csökkentését [12–14]. A decil-gallát antibakteriális hatását multirezisztens törzseken, mint az MRSA, vizsgálták. Megállapították, hogy fokozza szinergista módon a β -laktám érzékenységet. A vegyületnek másik kiemelkedő tulajdonsága a gombaellenes aktivitás, amely akár potenciális klinikai felhasználhatóságot is rejt magában [15, 16]. A lauramid természetes antimikrobás szernek minősül lauramid-arginin-etilészter (LAE) formájában, amely szinergista hatást mutat clindamycinnel és metronidazollal. Így az antibiotikummal való kombinációkban hatásosak a *Gardnerella vaginalis* biofilmképzésére, a hüvelyi lactobacillusokra viszont nem hat [17].

ÖSSZEFOGLALÁS

Elmondhatjuk, hogy jelen eredményeink alapján több potenciálisan vizsgálándó komponenst is azonosítottunk, amelyek antibakteriális hatását a szakirodalom alátámasztja. Az eredmények megerősítése standard mintákkal való összehasonlításra alapulna mind TLC, mind HPLC-MS módszereket alkalmazva. A további terveink között szerepel ezen vegyületek vizsgálata Gram-negatív baktériumokkal és gombákkal szemben. Mivel az általunk vizsgált baktérium törzsek elsősorban a krónikus sebfertőzésért felelősek, ezért szükségesek *in vitro* bőrhámsejt toxicitás vizsgálatok. Amennyiben a standardizált mintánk nem toxikus érdemes elgondolkodni a vegyületnek esetleges direkt humán felhasználásán. A farmakológiai vizsgálatokat természetesen számos egyéb formulációs, preklinikai és klinikai vizsgálat előznie meg. Azonban, ha a vegyület toxikus hatású, az antimikrobás tulajdonságából adódóan annak indirekten, avagy felület fertőtlenítőként való felhasználása előnyös lehet.

Irodalom

1. G. Barna és E. Kótyuk, A test és a lélek orvosi – Grynaeus Tamás emlékkönyv, Szeged: Néprajzi és Kulturális Antropológiai Tanszék, 2013. – 2. S. G. dr. Bartha, „Kovácsna megye etnobotanikai értékelése; az *Aristolochia clematitis* L. hisztológiai, fitokémiai, mikrobiológiai és citotoxikológiai vizsgálata,” Pécs, 2021. – 3. J. H. Lee, S. Cho, H. Paik és C. Choi, „Investigation on antibacterial and antioxidant activities, phenolic and flavonoid contents of some thai edible plants as an alternative for antibiotics,” *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*, 1. kötet Vol. 27., 1. szám No. 10., pp. 1461–1468., 2014. – 4. N. Bobby, W. EG és J. M., „High performance thin layer chromatography profile studies on the alkaloids of *Albizia lebeck*,” *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1. kötet2., pp. S1–S6, 2012. – 5. W. Jesionek, Á. Alberti, Á. Móricz, B. Kocsis és G. Horváth, „TLC-Direct Bioautography as a Bioassay Guided Method,” *Journal of AOAC International*, 1. kötet98, 1. szám4, pp. 1013–1020, 2015. – 6. J. Pretorius, S. Magama és P. Zietsman, „Purification and identification of antibacterial compounds from *Euclea*,” *South African Journal of Botany*, 1. kötet69, pp. 579–586, 2003. – 7. H. Wagner, S. Bladt és E. Zgainski, *Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas*, Springer Berlin Heidelberg, 1984. – 8. J. Pollier és A. Goossens, „Oleanolic acid,” *Phytochemistry*, 1. kötet77., pp. 10–15., 2012. – 9. F. Mengoni, M. Lichtner és L. Battinelli, „In vitro Anti-HIV Activity of Oleanolic Acid on Infected Human Mononuclear Cells,” *Planta Medica*, 1. kötet68., pp. 111–114., 2002.. – 10. M. Junaid, B. Basak és Y. Akter, „Sakuranetin and its therapeutic potentials – a comprehensive review,” *Zeitschrift für Naturforschung C*, 1. kötet78., 2022. – 11. M. Stompör, „A Review on Sources and Pharmacological Aspects of Sakuranetin,” *Nutrients*, 1. kötet12, 2020. – 12. H.-S. Kim és S.-H. Lee, „6-Gingerol reduces *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and virulence via quorum sensing inhibition,” *Scientific Reports*, 2015. – 13. S. Nafees, M. Zafaryad és S. H. Mehdi, „Anti-Cancer Effect of Gingerol in Cancer Prevention and Treatment,” *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 1. kötet21, 1. szám4, pp. 428–432, 2021. – 14. R. Yahyazadeh, V. B. Rahimi és A. Yahyazadeh, „Promising effects of gingerol against toxins: A review article,” *BioFactors*, 1. kötet47., 1. szám6, pp. 885–913, 2021. – 15. A. C. Alves de Paula e Silva, C. Barcelos Costa-Orlandi és F. P. Gullo, „Antifungal Activity of Decyl Gallate against Several Species of Pathogenic Fungi,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014. – 16. H. Shibata, K. Kondo és R. Katsuyama, „Alkyl Gallates, Intensifiers of β -Lactam Susceptibility in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*,” *ASM Journals - Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1. kötet49, 1. szám2, 2005. – 17. A. Albburi, A. Volski és M. L. Chikindas, „Natural antimicrobials subtilisin and lauramide arginine ethyl ester synergize with conventional antibiotics clindamycin and metronidazole against biofilms of *Gardnerella vaginalis* but not against biofilms of healthy vaginal lactobacilli,” *Pathogens and disease*, 1. kötet73, 1. szám5, 2015.

¹BiTrial Kft., 1121 Budapest, Tállya u. 23.

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet;
7624 Pécs, Szigeti út 12.

Levelező szerző: Szabó Imola, e-mail: szimo0114@gmail.com

Varga László

Hogyan ajánljunk hashajtót?

Vény nélkül kapható hashajtók

Vény nélkül kapható hashajtók

A hashajtók segíthetnek a székrekedés enyhítésében és megelőzésében. De nem minden hashajtó biztonságos hosszú távú használatra. Bizonyos hashajtók túlzott használata függőséghez és csökkent bélműködéshez vezethet. Számos tényező zavarhatja a bélműködést és okozhat székrekedést. Ezek közé tartozik az étrend, a csökkent folyadékbevitel, a fizikai aktivitás hiánya és számos gyógyszer.

Különböző típusú hashajtók kaphatók recept nélkül. Ezek biztonságosak és hatékonyak lehetnek a székrekedés kezelésére, ha egyszer-egyszer előfordul. Nagyon fontos azonban, hogy a hashajtók túlzott használata súlyos egészségügyi állapotokkal hozható összefüggésbe és függővé válhat tőlük a székletürítés.

Mielőtt hashajtót ajánl a gyógyszerész, javasolja a betegnek, hogy próbálja ki ezeket az életmódbeli változtatásokat, amelyek segíthetnek a székrekedésen:

- Fogyasszon rostban gazdag ételeket. Ezek közé tartozik a búzakereszt, a friss gyümölcsök és zöldségek, valamint a zab. Egy átlagos felnőttnek napi 25-31 gramm rostot kell fogyasztania.
- Igyon naponta sok folyadékot. Próbáljon meg a nap folyamán körülbelül 8-10 pohár koffein- és alkoholmentes folyadékot inni. Egy pohár 2 decilitert jelent.
- Mozogjon rendszeresen. A fizikai aktivitás hiánya renyhé bélműködéshez vezethet.
- Kerülje a székrekedést okozó gyógyszereket, táplálék-kiegészítőket, például kalciumsók, főleg a kalcium-karbonát.

Az életmódbeli változtatások sok embernél enyhítik a székrekedést. Ha azonban a székrekedés továbbra is fennáll, a következő választás lehet egy enyhe hashajtó.

Milyen típusú hashajtók vannak?

A legtöbb hashajtó vény nélkül kapható. Bár különbözőképpen hatnak a székrekedés enyhítésére, általában alkalmi vagy rövid távú székrekedés kezelésére használják őket. Hosszú ideig történő szedésük mellékhatásokat okozhat (néha súlyosakat is), és akár súlyosbíthatja is a székrekedést.

1. Térfogatnövelő hashajtók (rostkiegészítők)

Ezek a hashajtók „feldúsítják” a székletet, tömegét megnövelik. Oldható rostnak nevezett összetevőt adnak a széklethez. Az oldható rostok vizet vonnak el a szerve-

zetből a székletbe, így az nagyobb térfogatú és puhább lesz. A méretnövekedés arra serkenti a vastagbelet, hogy összehúzódjon és kinyomja a székletet. Ezek a hashajtók általában kíméletesnek számítanak. A vízdékony rostok – mialatt átjutnak a tápcsatornán – gélserűvé válnak. Ez a gél védőbevonatot képez a tápcsatorna felületén, így segíti az egészséges állapot fenntartását, lerövidíti a bél-tartalom áthaladását a bélcsatornában, azaz csökkenti a tranzitidőt, ezzel megakadályozza a székrekedés kialakulását. A térfogatnövelő hashajtók közé tartoznak a pektin, az inulin, és a rezisztens keményítő.

2. Ozmotikus hashajtók

Az ozmotikus hashajtók vizet vonnak el a környező szövetekből, és a vastagbélbe juttatják. Ahogy a víz összegyűlik, megpuhítja a székletet, így az könnyebben távozik. Ide tartoznak a laktulóz, glicerín és makrogol-tartalmú hashajtók. A laktulózt, a laktitolt és a szorbitot klinikailag használják. A laktulóz egy rosszul felszívódó szintetikus diszacharid, amely galaktózból és fruktózból áll. A vékonybélben nem szívódik fel, de metabolizálódik. A vastagbélben lévő baktériumok metabolizálják. Elősegíti a bélmozgást azáltal, hogy növeli a bél ozmotikus nyomását és csökkenti a pH-értéket. A glicerintartalmúak elsősorban rektálisan alkalmazandók: kúpok, klizmák. A sóoldatos hashajtók szintén az ozmotikus hashajtók egyik típusa, olyan sókat tartalmaznak, amely a vastagbélben tartja a vizet, például magnézium-oxid.

3. Stimuláns hashajtók

A serkentő hatású hashajtók a vastagbél propagatív összehúzóódását idézik elő és fokozzák a víz- és elektrolit-kiválasztást a bélbe. Ezek közé tartoznak a felületaktív hashajtók (dehidrokolsav, ricinusolaj és dokuzát), antrakinonok (szenna, aloé és cascara) és polifenolok (bisakodil, nátrium-pikoszulfát és fenoltalein). A legtöbb esetben kombinálják más hashajtókkal. A hatásbeállítás ideje 4-6 óra, a bisakodil 6-8 órán át és az antrakinon 8-12 órán keresztül fejti ki hatásukat. A bisakodil a bélben alakul át, aktív metabolitja a bis-(hidroxifenil)-piridil-2-metán (BHPM). A bisakodilt a vékonybél alakítja át BHPM-mé, és a vastagbél nyálkahártya deacetiláz enzimjei. A BHPM közvetlenül a vastagbél nyálkahártyáján hat, úgy, hogy stimulálja a vastagbél-perisztaltikát és a szekréciót. A bisakodil

leggyakoribb mellékhatása a hasmenés és a hasi fájdalom volt. A biszakodil esetében a 10 mg-os kezdő dózisban a hasmenés 53,4%-ban, vs. placebo 1,7%-ban fordult elő, míg a hasi fájdalom 24,7%-ban, a placebo 2,5%-os előfordulási gyakoriságához képest.

4. Olajos hashajtók

Az olajos hashajtók bevonják a vastagbelet, így azt síkos-sá teszik. A bevonat megakadályozza, hogy a vastagbél vizet szívjon fel a székletből, így az puha marad. Emellett csúszósabbá teszi a vastagbelet, ami megkönnyíti a széklet távozását. Az olajos hashajtók közé tartozik az ásványi olaj, például paraffin.

5. Vényköteles hashajtók

Vényköteles hashajtóra lehet szüksége az olyan betegnek, aki krónikus székrekedésben szenved, beleértve az irritábilis bél szindrómát (IBS) és a hozzá társuló székrekedést is. Az opioidok gyakran súlyos székrekedést okozhatnak, de ennek a kezelése orvosi kompetencia.

Ajánlott irodalom

Jordi Serra, Daniel Pohl Fernando Azpiroz et al.: European Society of Neurogastroenterology and Motility guidelines on functional constipation in adults Neurogastroenterology & Motility. 2020;32:e13762

A SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM Gyógyszerésztudományi Kar közleménye

Kérelem jubileumi diploma kiadásához

Azok a gyógyszerészek, akik Szegeden szereztek meg diplomájukat a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Dékáni Hivatalához (6720 Szeged, Zrínyi u. 9.) nyújthatják be kérelmüket a platina (75 év), a rubin (70 év), a vas (65 év), a gyémánt (60 év), illetve az arany (50 év) díszoklevél igénylése céljából kitöltött jelentkezési lap alapján. Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalból a czobor.anita@szte.hu e-mail címen, postai úton (Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Dékáni Hivatal, Dr. Czobor Anita; 6720 Szeged, Zrínyi utca 9. Telefon: +36-62-545-022) vagy letölthető a kar honlapjáról (www.pharm.u-szeged.hu). Benyújtási határidő: 2024. október 21.

A kérelemhez szükséges csatolni az eredeti oklevél másolatát!

Felhívás jubileumi vasdíszoklevél kérelmezéséhez és kiadásához

Mi, Szegeden 1959-ben oklevelet nyert – és 2019 óta gyémántdiplomás – gyógyszerészek 2024 novemberében vasoklevelünk átvételére készülünk, amelynek helye az SZTE „József Attila” Tanulmányi és Informatikai Központ (Szeged, Ady tér), a tanév során később meghatározandó időpontban (erről mindenki maga érdeklődjék).

Visszaküldési határidő: 2024. szeptember 30.

Gyémántoklevelünket 2019-ben 45-en kértük és 21-en személyesen vettük át. Laudációnk a „Gyógyszerészet” 2020. januári száma 48–54-ik oldalán olvasható.

Diplomaátadás után közös ebéd a Belvárosi Halászcárdában (a „Sótartó”-ban, Roosevelttér 14.).

– Kérdés: érdekel-e? És hány személyre?

Kérdéseitekre válaszolok: dr. Kata Mihály, 6723 Szeged, Gáz u.14/A (lakáscím),
telefon: 06-62-477-177 és 06-20-490-6659, e-mail: katamihaly@szte.hu

Szeged, 2024. augusztus 29.

Kata Mihály

A SZEMÉLYRE SZABHATÓ MEGOLDÁS SZÉKLETLÁGYÍTÁSBAN

Magyarország első számú hashajtó termékcsaládja*



KÍMÉLETES OZMOTIKUS HASHAJTÓ

nem szívódik fel, ezért hosszabb távon is alkalmazható, **6 hónapos kortól**.¹



Íztelen



Cukor-
mentes



Glutén-
mentes



Laktóz-
mentes

DulcoSoft® **belsőleges oldat** makrogol 4000 összetevővel, **ORVOSTECHNIKAI ESZKÖZ** és gyógyászati segédeszköz.

Bővebb információért
olvassa el a termék
használati útmutatóját!



KÉNYELMES ALKALMAZÁS

este egy tabletta a problémamentes reggeli
széklet érdekében, **4 éves kortól**.²



Gluténmentes

Dulcolax® **5 mg gyomornedv-ellenálló bevont tabletta**
biszakodil hatóanyaggal, vény nélkül kapható gyógyszer.

Bővebb információért
olvassa el a gyógyszer
alkalmazási előírását!



PRAKTIKUS ADAGOLHATÓSÁG

esti gyógyszeralkalmazás esetén reggeli
megkönnyebbülés, akár **4 évesnél fiatalabb**
gyermekeknek is.³



Íztelen



Glutén-
mentes



Laktóz-
mentes

Dulcolax® **7,5 mg/ml belsőleges oldatos cseppek** nátrium-pikoszulfát-monohidrát hatóanyaggal, vény nélkül kapható gyógyszer.

Bővebb információért
olvassa el a gyógyszer
alkalmazási előírását!



GYORS HATÁS

laxatív hatás átlagosan 20 perccel a beadás után,
10 éves kortól.⁴

Dulcolax® **10 mg végbélkúp** biszakodil hatóanyaggal,
vény nélkül kapható gyógyszer.

Bővebb információért
olvassa el a gyógyszer
alkalmazási előírását!



*IQVIA adatok alapján, a 03C LAXATIVES piacon 2023. január – december időszakban a Dulcolax az első számú, legnagyobb darabszámban értékesített termékcsalád. **Forrás:** [1] DulcoSoft® belsőleges oldat használati útmutató [2] Dulcolax 5 mg gyomornedv-ellenálló bevont tabletta alkalmazási előírás [3] Dulcolax 7,5 mg/ml belsőleges oldatos cseppek alkalmazási előírás [4] Dulcolax 10 mg végbélkúp alkalmazási előírás

Opella Healthcare Commercial Kft. 1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet,
Telefon: (+36 1) 505 0050, Gyógyszer- és egyéb termékinformáció: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.dulcolax.hu MAT-HU-2400784 (2024.08.14.)

Gábor Tamás

A magyar gyógyszerpiac elemzése 3. rész

A támogatott vényes gyógyszerforgalom 2024 I. félévében

A cikkben elemzem a 2024-es év első félévének támogatott gyógyszerforgalmát. Fogyasztói áron számolva a 2024. I. félév 9,69%-kal magasabb forgalmú volt, mint az előző év azonos időszaka. Támogatási szempontból a növekedés még magasabb, 10,45%-kal több gyógyszertámogatást számoltak el a patikák. Dobozforgalom szempontjából ebben a félévben megfordult a trend, a csökkenés megállt, sőt 2%-os növekedést figyelhetünk meg. A dobozforgalom növekedését az elszámolt magisztrális díjtételek magas száma okozta (fél év alatt 52%-kal nőtt a szám).

A megyék közül kiemelkedik Pest, Bács és Fejér megye, ahol az elmúlt 3 félévben az országos átlag felett növekedett a forgalom.

A hatástani csoportok közül kiemelkedően bővültek a „D” bőrgyógyászati szerek eladásai.

Havi szinten 2024 első féléve rekordközelezi és rekord-döntő havi forgalmakat hozott (2024 májusa). Nemcsak az onkológiai szerek, hanem minden más készítmény forgalma is magasabb volt, mint az előző év azonos időszakában.

A gyógyszerkészítési díjak tekintetében a 2023. novemberi szabályzó-módosítás jelentős növekedést hozott, elérte az év elején az 500 millió forint / hó értéket. Ami a patikai árresekkel illeti, a 2023-ban számolt nettó kiskereskedelmi árrestömög 54 milliárd forint volt (gyári gyógyszer-specialitások esetében). A 2024 első hat havi összeg 28 milliárdos, azaz kismértékű növekedést tapasztalhatunk ezen a területen.

Kulcsszavak: támogatott gyógyszer piac, elemzés, ATC csoportok

Analysis of the Hungarian Pharmaceutical Market Part 3 Reimbursed prescription pharmaceutical sales in the first half of 2024

In this article, I analyse reimbursed pharmaceutical sales in the first half of 2024. The Hungarian market in value (at consumer prices), the first half of 2024 had a 9.69% higher turnover than the same period of the previous year. From a reimbursement perspective, the increase was even higher, with pharmacies registering a 10.45% increase in reimbursed medicines. In terms of volume (unit sales), the trend has reversed this semester, with a halt to the decline and an increase of 2%. The increase in unit sales is due to the high number of fees associated with compounded prescriptions prepared in a pharmacy (up 52% in half a year).

Among the counties, Pest, Bács and Fejér stand out, with an above-national average increase in turnover over the last 3 semesters.

Among the impact groups, sales of dermatological products (ATC code “D”) have grown particularly strongly. Monthly sales in the first half of 2024 were near record-breaking (May 2024). Sales of not only oncology, but all other products, were higher than in the same period last year.

In terms of pharmaceutical fees, the November 2023 regulatory amendment brought a significant increase, reaching HUF 500 million per month at the beginning of the year. As for pharmacy margins, the net retail margin amount calculated in 2023 was HUF 54 billion for specialties (factory-produced pharmaceuticals). The first six months of 2024 amount to HUF 28 billion, a slight increase in this area.

Keywords: reimbursed pharmaceutical market, analysis, ATC groups

BEVEZETÉS, MÓDSZERTAN

A támogatott (vényes) magyar gyógyszerforgalomról havi rendszerességgel a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) Szakmának területén a *Publikus forgalmi adatok, elemzések* lenyíló menüben a Gyógyszerforgalmi adatok oldalán jelentetnek meg *megyei forgalmak* címszó alatt felösszegezt adatokat. Ezek a havi közlések MS Access adatbázis formátumba vannak kiexportálva.

A folyamatos feldolgozás során évek alatt egy közös adatbázist építettem (ez jelenleg több mint 24 millió rekordot tárol), amelyből szabvány SQL-lekérdezé-

sekkel állíthatók elő a kívánt statisztikák. A megjelenítés (adatvizualizáció) ezután tetszés szerint *Power BI* vagy *Excel* programmal, de akár a *datawrapper.de* online felületén is elvégezhető. A cikk táblázatai és ábrái jelen esetben Excel segítségével készültek. A havi NEAK-adatközlésekre épülő, frissen közzétett megjelentetett elemzések a YouTube csatornán is elérhetők.

Az ismertetésben éves szintről jutok el havi szintre időbeni lefűrással (év -> félév -> hónap) (drill down). Ezt egészítem ki a megyei adatok elemzésével.

A fő szempont a 2024 első hat hónap (gyógyszereszetileg) releváns adatainak elemzése, elsősorban az előző félévek (hónapok) fényében.



Gábor Tamás 1988-ban végzett a SOTE (ma SE) Gyógyszerésztudományi Karán. Egyetemi doktori értekezését fluorokinolon antibakteriális szerek fotostabilitásáról témában készítette és védte meg a Gyógyszerési Kémiai Intézetben, 1994-ben. Már hamar az alkalmazott, egészségügyi informatika felé fordult a figyelme, 2000-2002-ben másoddiplomás képzésen vett részt az ELTE TTK által szervezett keretek között. Négy évet dolgozott termékmenedzserként a Hospital Computer (München) részére, majd az Országos Egészségbiztosítási Pénztárnál vett részt az első és a második adattárház projektben mint gyógyszerész szakértő. 2009-től dolgozik tára mögött. Egy 2,5 éves németországi patikai kitérő után a gyógyszerértári munka mellett több online kurzust is végzett programozás és adattudományi témákban. Jelenleg független szakértőként vesz részt gyógyszerügyi és más adattudományi projekteken.

A 2024 I. FÉLÉVI TÁMOGATOTT
GYÓGYSZERPIAC FŐBB SZÁMAI

A 2024-es év eddigi időszaka 9,69%-kal jobb forgalmat hozott, mint a 2023-as év azonos első 6 hónapja:

I. táblázat féléves és éves forgalom bruttó fogyasztói áron (értékek és növekedés, %)

Időszak		Forgalom fogyasztói áron		Növekedés	
		összes	„L” onkológia nélkül	összes	„L” onkológia nélkül
azonos időszak	2023 1–6 hó	329,4 mrd	255,1 mrd		
	2024 1–6 hó	361,3 mrd	276,9 mrd	9,69%	8,53%
MAT	2023–06 MAT	633,8 mrd	503,1 mrd		
	2024–06 MAT	705,7 mrd	540,5 mrd	11,34%	7,43%
teljes éves	2023 éves	673,8 mrd	518,7 mrd	4,74%	4,20%

II. táblázat Támogatáskiáramlás féléves és éves viszonylatban

Időszak		Támogatáskiáramlás		Növekedés	
		összes	„L” onkológia nélkül	összes	„L” onkológia nélkül
azonos időszak	2023 1–6 hó	248,0 mrd	174,0 mrd		
	2024 1–6 hó	273,9 mrd	189,8 mrd	10,45%	9,07%
MAT	2023–06 MAT	473,0 mrd	342,7 mrd		
	2024–06 MAT	534,8 mrd	370,2 mrd	13,08%	8,01%
teljes éves	2023 éves	508,9 mrd	354,4 mrd	5,09%	4,46%

III. táblázat Betegterítési díjak alakulása féléves és éves szinten

Időszak		Betegterítési díjak összege		Növekedés	
		összes	„L” onkológia nélkül	összes	„L” onkológia nélkül
azonos időszak	2023 1–6 hó	75,5 mrd	75,3 mrd		
	2024 1–6 hó	81,5 mrd	81,2 mrd	7,96%	7,96%
MAT	2023–06 MAT	148,7 mrd	148,3 mrd		
	2024–06 MAT	159,0 mrd	158,4 mrd	6,90%	6,85%
teljes éves	2023 éves	153,0 mrd	152,4 mrd	3,93%	3,93%

Rövidítések jegyzéke	
ATC	anatómiai terápiás és kémiai gyógyszerosztályozás (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
MAT	Az elmúlt 12 hó forgalma (Moving Annual Total)
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
SQL	strukturált lekérdezőnyelv (Structured Query Language)

361,32 milliárd forintos (bruttó fogyasztói áron számolt) szintet elérve.

A fogyasztói áras forgalom 2024-06 MAT összege 705,72 milliárdra adódik, ami 4,74%-kal jobb, mint a 2023 éves tényforgalom, 673,8 milliárddal.

Érdekesség, hogy a pontosabb kép alkotásához kiszámoltuk az onkológia nélküli forgalmat is (mert az „L” csoport képes eltorzítani a valós forgalmi folyamatokat) (I. táblázat). Ebben a nézőpontban 540,5 milliárdra várhatjuk a kassa főösszegét, amely 4,2%-kal magasabb érték, mint a tavalyi egész éves „L” csoport nélküli forgalom.

Megfigyelhető, hogy a bruttó fogyasztói áron számolt forgalmi adatokat jelentősen növelik az onkológiai készítmények eladásai. De – mivel ezek fogyasztói ára igen magas – az onkológiai termékek rendelése és expedálása a gyógyszerárak szempontjából inkább teher, mint öröm,

IV. táblázat Dobozforgalmi változások éves, illetve féléves szinten

Időszak		Dobozforgalom alakulása		Növekedés	
		összes	„L” onkológia nélkül	összes	„L” onkológia nélkül
azonos időszak	2023 1–6 hó	94,4 m	93,8 m		
	2024 1–6 hó	96,4 m	95,7 m	2,09%	2,06%
MAT	2023–06 MAT	190,1 m	188,9 m		
	2024–06 MAT	190,0 m	188,6 m	–0,08%	–0,17%
teljes éves	2023 éves	188,0 m	186,6 m	1,05%	1,03%

V. táblázat Országos támogatott gyógyszerforgalom féléves felosztásban

Év	S1 (I. félév)	S2 (II. félév)	Éves összeg	Változás
2019	262,5 mrd	268,5 mrd	531,1 mrd	
2020	280,5 mrd	278,2 mrd	558,7 mrd	105%
2021	277,0 mrd	291,5 mrd	568,5 mrd	102%
2022	295,2 mrd	304,4 mrd	599,6 mrd	105%
2023	329,4 mrd	344,4 mrd	673,8 mrd	112%
2024	361,3 mrd		361,3 mrd	
2024 várható			705,7 mrd	105%

hiszen az árrés ezen készítményeken maximalizált, néha még az egyes tranzakciók pénzforgalmi költségét sem nagyon fedezi. A jelenlegi évtizedes degresszív kiskereskedelmi árrésrendelet felett eljárt az idő: ha nem is közvetlen veszteséget okoz, de a befektetett munka és a pénzügyi kockázat szempontjából inkább problémákat hordoz az onkológiai készítmények forgalmazása a kiskereskedelemben.

A fogyasztói áras forgalom növekedésénél jobban, 10%-kal emelkedett a támogatás-kiáramlás mértéke (II. táblázat). Érdekes, hogy az éves prognózisként szolgáló 2024-06 havi MAT érték csak 5,09%-kal magasabb, mint a 2023 évi tényadat. Világosan mutatja ez, hogy az „L” onkológiai szerek támogatott alkalmazása év közben nem egyenletes eloszlású. Az onkológiai forgalomtól megtisztított előrejelzés 4,46%-os emelkedést mutat éves szinten.

A lakossági teher 7,9%-kal nőtt 2024 első félévében a tavalyi azonos időszakhoz képest (III. táblázat). Az alkalmazott módszertan gyengeségét mutatja az éves térítési díj-prognózis is, amely „csak” 3,93%-os tehernövekedést jelez előre éves szinten.

Megjegyzendő, hogy a támogatott gyógyszerforgalom, illetve a receptes (nemtámogatott) gyógyszerforgalom árainak alakulása (gyógyszerár-infláció) köszönőviszonyban sincs egymással. Az elmúlt évek és a 2024-es év trendje az, hogy számos készítmény lép ki a támogatotti körből és rendszeres áremelések után jelenleg akár többszörös térítési díjat is elkérhetnek érte a gyógyszertárak.

Sajnos ezt a folyamatot nem követi az árrésszabályozás, így a gyógyszertárak jövedelmezősége tovább romlik.

A térítési díjak változására nincs hatással a számítási módszer: az onkológiai készítmények zömmel dobozdíjas gyógyszerek, így nincs többletinformáció-tartalma az onkológia nélküli adatsornak.

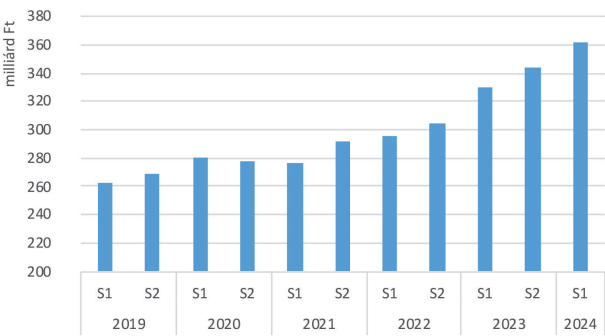
Évek óta az első év 2024, amikor a dobozforgalom nem csökkent, hanem nőtt az előző azonos időszakhoz képest (IV. táblázat). Azonban ez az érték csalóka, mert míg a gyógyszerek dobozforgalma csökkent, de az elszámolt magi díjak számossága jelentősen növekedett. Részletesen írok a jelenségről később.

FÉLÉVI IDŐSOROK ELEMZÉSE

A féléves forgalom bruttó fogyasztói áron mérve

2024 első félévében kiemelkedően jó forgalmat értek el a támogatott vényes gyógyszerek (V. táblázat). Az első félévben 361,3 milliárd volt a bruttó fogyasztói áron mért forgalom a hazai gyógyszertárakban. Ehhez az is kellett, hogy több hónapban is rekordközeli bevételeket realizálhattak a patikák.

Világosan látszik az idősoros oszlopdiagramon, hogy az első két COVID-hullám visszaesést okozott a forgalomban (1. ábra). A 2021-ben visszatérő növekedés motorjai az „L” onkológiai, illetve a „J” fertőzéssel ellenes készítmények megnövekedett eladásai voltak. Igazából az első „jó” év 2023 volt (látszik is a növekedésen). 2024



1. ábra Támogatott gyógyszerforgalom idősoros alakulása fogyasztói áron

első félévében folytatódott a trend. Az év végi előrejelzés 706 milliárdra adódik, amely nem a legpontosabb becslés (valójában a MAT forgalom adódik ennyire, reálisabb a 710 milliárdos záróértéket várni).

VI. táblázat Dobozeladások féléves bontásban országosan

Év	S1 (I. félév)	S2 (II. félév)	Éves összeg	Változás
2019	102,1 m	100,7 m	202,8 m	
2020	103,2 m	98,9 m	202,1 m	100%
2021	95,7 m	98,9 m	194,6 m	96%
2022	96,7 m	95,7 m	192,4 m	99%
2023	94,4 m	93,6 m	188,0 m	98%
2024	96,4 m		96,4 m	
2024 várható			190,0 m	101%

VII. táblázat Támogatáskiáramlás féléves bontásban, országosan

Év	S1 (I. félév)	S2 (II. félév)	Éves összeg	Változás
2019	190,9 mrd	195,6 mrd	386,4 mrd	
2020	204,8 mrd	204,5 mrd	409,3 mrd	106%
2021	204,3 mrd	214,3 mrd	418,7 mrd	102%
2022	217,5 mrd	225,0 mrd	442,4 mrd	106%
2023	248,0 mrd	260,9 mrd	508,9 mrd	115%
2024	273,9 mrd		273,9 mrd	
2024 várható			534,8 mrd	105%

VIII. táblázat Térítési díjtömeg félévenként, országosan (kiegészítve a növekedéssel)

Év	S1 (I. félév)	S2 (II. félév)	Éves összeg	Változás
2019	64,8 mrd	66,1 mrd	130,9 mrd	
2020	68,8 mrd	67,0 mrd	135,8 mrd	104%
2021	66,3 mrd	70,5 mrd	136,7 mrd	101%
2022	71,3 mrd	73,2 mrd	144,5 mrd	106%
2023	75,5 mrd	77,5 mrd	153,0 mrd	106%
2024	81,5 mrd		81,5 mrd	
2024 várható			159,0 mrd	104%

Dobozeladások féléves alakulása

Dobozforgalom tekintetében érdekes jelenség tapasztalható: a csökkenő trend megfordult és a dobozszám növekedett (VI. táblázat). Ha gyógyszercsoportonként (TTT-csoportonként) vizsgáljuk a forgalmat, fény derül a trendforduló okára.

Tb-támogatások alakulása az elmúlt 11 félévben

A támogatás-kiáramlás a fogyár-forgalom növekedésével párhuzamosan dinamikus növekedést mutat (VII. táblázat). 2024 első félévében 273,9 milliárd forint volt a tb-támogatások összege a gyógyszerkasszában. A trend változatlanul növekvő, év végére várhatóan megközelíti az 550 milliárd forintos értéket (3. ábra).

IX. táblázat Dobozforgalmak az utolsó 3 félévben termékcsopontonként (S: szemeszter)

TTT-kezdet	TCS-kód	TCS termékcsoport megnevezése	2023 S1	2023 S2	2024 S1
11, 13, 14	AIB	hatóanyagok, drogok	1 097 942	1 112 728	1 130 360
12	NDF	(FoNo és galenikumok)	812 245	752 917	848 009
21, 27	MED	gyógyszer-specialitások	83 165 170	82 368 812	82 733 713
22	IT	immunterápia és vakcinák	102 245	94 177	88 689
23	MN	gyógytápszerek	2 275 641	2 273 155	2 245 451
51	PKG	csomagolóanyagok	3 227 083	2 925 696	3 215 422
61	F	magi készítési díjak	3 756 292	4 030 349	6 150 871
			94 436 617	93 557 835	96 412 515



2. ábra Eladott dobozok száma idősorosan féléves bontásban

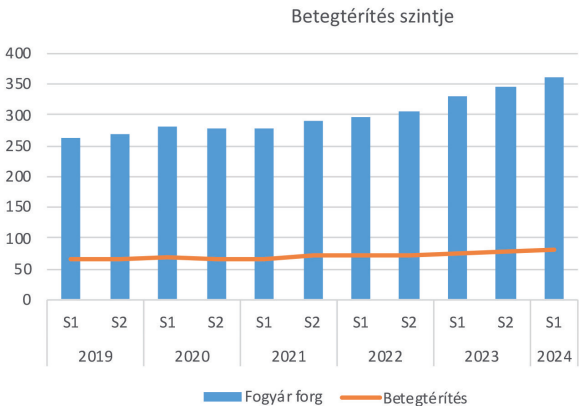


3. ábra Gyógyszer-támogatások féléves bontásban, országosan

A lakossági gyógyszerköltség változása

A térítési díjak (lakossági teher) tekintetében a növekedési pálya szintén felismerhető, a növekedés egyre nagyobb ütemű (a 2024-es évre számolt adat tulajdonképpen 2024-06 MAT érték) (VIII. táblázat).

A fogyasztói ár tömeghez képest a lakossági terhek (arányában) valamelyest csökkentek: 2023 I. félévben 22,9%-ról 2024 I. félévre 22,6%-ra csökkentek (4. ábra).



4. ábra A lakossági gyógyszerterhek mértéke a forgalomhoz képest

Elszámolt mennyiségek elemzése termékcsopontonként

A féléves szintű elemzésben megmutatkozott, hogy a dobozforgalom az évek óta tapasztalható trendtől eltérően növekedett 2024 I. félévére (IX. táblázat).

A furcsa trend (a dobozforgalom nemhogy csökkent volna, hanem növekedett) magyarázata a táblázatban látható:

- a gyógyszerek, a tápszerek és az immunterápiás készítmények dobozszáma csökkent vagy stagnált
- 10% körüli növekedést értek el a FoNo-s készítmények és a csomagolóanyagok forgalma
- 52%-kal növekedett az elszámolt készítési díjak száma: ez lehet az oka annak, hogy 2024 I. félévében a dobozsámok csökkenése megfordult.

Az biztos, hogy a 2023 év végi díjtétel változás hatásai még ebben a félévben mutatkoznak meg drasztikusan: a II. félévre a növekedés várhatóan lassul és a darabszámok magasabb szinten stabilizálódnak.

A MEGYEI FORGALMAK ELTÉRŐ ALAKULÁSA AZ ELŐZŐ FÉLÉVEKBEN

Bár az országos gyógyszerforgalom mindig változik



X. táblázat Fogyasztói áron mért forgalmak alakulása megyei és féléves szinten (+ változások az országos átlaghoz képest)

Megye	2023 S1	2023 S2	2024 S1	2023 S2/S1	2024 S1 / 2023 S2
Budapest	73,4 mrd	75,5 mrd	80,2 mrd	-1,7%	1,3%
Hajdú	18,8 mrd	19,7 mrd	20,8 mrd	-0,1%	0,9%
Pest	36,0 mrd	38,4 mrd	40,7 mrd	2,1%	0,9%
Békés	11,0 mrd	11,4 mrd	12,1 mrd	-1,0%	0,7%
Komárom	8,6 mrd	9,0 mrd	9,4 mrd	-0,5%	0,4%
Fejér	12,1 mrd	12,7 mrd	13,3 mrd	0,2%	0,3%
Bács	16,3 mrd	17,0 mrd	17,9 mrd	0,2%	0,1%
Győr	14,7 mrd	15,1 mrd	15,8 mrd	-1,9%	0,1%
Tolna	7,4 mrd	7,8 mrd	8,2 mrd	-0,1%	-0,1%
Csongrád	16,8 mrd	17,8 mrd	18,6 mrd	1,2%	-0,1%
Szabolcs	16,6 mrd	17,5 mrd	18,3 mrd	0,7%	-0,2%
Zala	9,4 mrd	9,8 mrd	10,2 mrd	0,1%	-0,5%
Baranya	14,4 mrd	15,1 mrd	15,8 mrd	0,8%	-0,6%
Szolnok	11,2 mrd	11,7 mrd	12,2 mrd	-0,1%	-0,7%
Veszprém	10,8 mrd	11,5 mrd	12,0 mrd	2,0%	-0,9%
Vas	9,3 mrd	9,7 mrd	10,0 mrd	-0,5%	-1,8%
BAZ	18,2 mrd	19,1 mrd	19,7 mrd	-0,1%	-1,8%
Somogy	10,3 mrd	10,9 mrd	11,1 mrd	1,6%	-3,1%
Heves	9,3 mrd	9,8 mrd	10,0 mrd	1,1%	-3,3%
Nógrád	4,8 mrd	5,0 mrd	5,1 mrd	-0,1%	-3,5%
Végösszeg	329,4 mrd	344,4 mrd	361,3 mrd	104,6%	104,9%

valamennyit (nő vagy csökken), de az egyes megyei forgalmak néha egészen máshogy is alakulhatnak. A 2024. I., illetve a 2023. II. félévi változásokat vizsgáltuk az országos átlaghoz képest. Általában a megyék követik az országos trendet, kivételek azonban akadnak:

- az átlagnál mindkét félévben pozitív irányban eltért Pest, Bács és Fejér megye (az országos átlagnál jobban nőtt a forgalom ezekben a megyékben);

- az átlaghoz képest mindkét félévben alulteljesített Szolnok, Nógrád, Tolna és Vas megye.

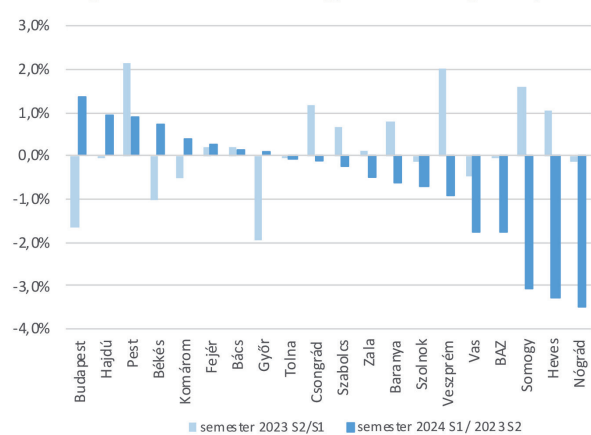
Ebben a félévben Heves, Nógrád és Somogy megye forgalma stagnált, míg országos átlagban a bruttó fogyáron mért forgalom 4,9%-kal bővült (X. táblázat, 5. ábra).

A HATÁSTANI CSOPORTOK SZERINTI EREDMÉNYSZÁMOK

ATC1 hatástani csoportok szerint elemezve a 4,9%-os növekedést, érdekes megfigyeléseket tehetünk:

- mind a két félévben az átlaghoz képest jelentősen nőtt a „D” bőrgyógyászati szerek forgalma;
- erős változást mutat még „V” csoport, feltehetőleg a gyógyászati tápszerek megnövekedett forgalma miatt,
- magas növekedést (és az előző félévben visszaesést) mutat a „P” és a „J” főcsoport; a „J” antibiotikumok forgalom-csökkenése és növekedése érthető, a maszkviselési szabályok megváltozása miatt kialakuló erős felsőlégúti infekciós szezon növelte meg az antibiotikumok forgalmát,

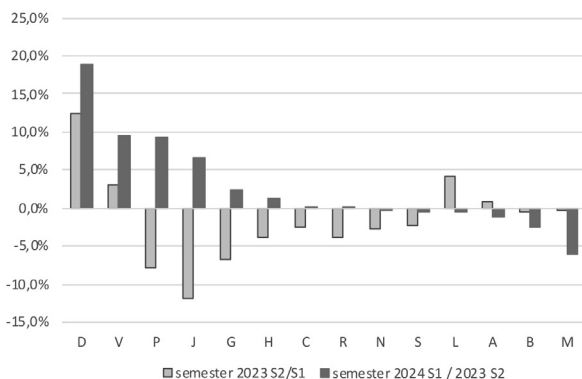
Forgalom relatív változása megyénként az átlaghoz képest



5. ábra A megyék viselkedése az országos átlaghoz képest

XI. táblázat Bruttó forgalom ATC1-főcsoportok szerint féléves szinten

ATC1	2023 S1	2023 S2	2024 S1	2023 S2/S1	2024 S1 / 2023 S2
D dermo	3 411 212 180	3 992 851 208	4 939 868 314	12,5%	18,8%
V varia	11 709 828 922	12 604 314 623	14 423 013 695	3,1%	9,5%
P parazita	125 202 061	120 983 534	138 087 093	-7,9%	9,2%
J fertőzésell	12 881 489 161	11 952 416 157	13 329 620 274	-11,8%	6,6%
G nemi horm	7 535 873 964	7 372 295 337	7 903 653 112	-6,7%	2,3%
H hormonok	5 811 534 677	5 848 153 372	6 208 193 877	-3,9%	1,2%
C szív ér r.	50 717 927 320	51 739 175 520	54 400 630 347	-2,5%	0,2%
R légzőrend	19 004 677 372	19 131 641 299	20 098 973 442	-3,9%	0,1%
N ideg	26 886 776 887	27 367 440 088	28 628 169 403	-2,8%	-0,3%
S szem	3 221 686 992	3 296 175 788	3 444 259 826	-2,2%	-0,4%
L onko	74 268 131 651	80 819 626 870	84 424 683 973	4,3%	-0,4%
A emészt.	59 942 106 897	63 172 983 222	65 593 730 335	0,8%	-1,1%
B vérképz	38 857 042 467	40 466 494 964	41 473 574 164	-0,4%	-2,4%
M mozgás	9 484 041 798	9 906 455 823	9 792 994 131	-0,1%	-6,1%
Minden csop.	329 394 879 347	344 405 134 097	361 316 640 020	104,6%	104,9%



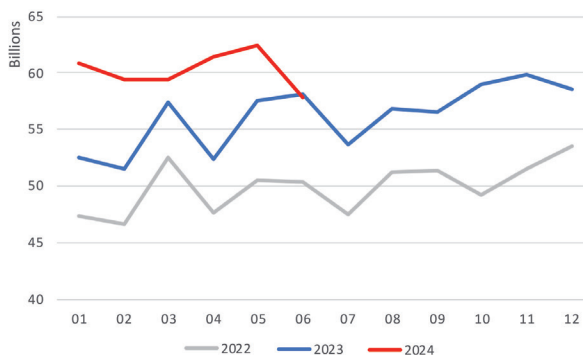
6. ábra Forgalom relatív változása ATC1 főcsoportonként a nagytáblához képest

- tartósan csökkenő trendet mutat az „M” (mozgás-szervi készítmények) és a „B” (vérre ható készítmények), az N (idegrendszerre ható szerek) és az S (szemészeti készítmények) csoportjai (**6. ábra**).

A TÁMOGATOTT GYÓGYSZERFORGALOM HAVI ELEMZÉSE

Látványos az idei növekedés a fogyasztói árak szintjén

Bruttó fogyasztói áron mért forgalom 2024 I. félévében évek óta a legmagasabb bevételeket hozta a gyógyszeráraknak. Ebben a legfrissebb félévben megdőlt a 2020 márciusi forgalmi rekord, sőt az időszakban az elmúlt 48 hónap átlagánál is jóval magasabb havi for-



7. ábra Havi forgalmak fogyasztói áron

galmak regisztrálhatók. A forgalomnövekedés időben erősödik, így a havi minimum „régí”, a havi maximum „friss”.

Bár a júniusi forgalom az előző hónaphoz képest 7,31%-os csökkenést mutat (és a tavaly júniusnál is gyengébb csekély 292 millió forinttal), az idei május 8,4%-kal jobb forgalmat hozott, mint az előző évi.

A 2024-es évben a 48 havi maximum megdőlt, 62,4 milliárdra nőtt. A minimum / maximum táblázatból kitűnik, hogy a 48 havi merítésben az onkológiai szerek forgalma 2-szeres szórást mutat (**XII. táblázat**).

Az is világosan látszik a havi lefutásokat bemutató táblázatból, hogy 2024-re az onkológiai készítmények havi átlagban 15%-kal magasabb forgalmat értek el (**XIII. táblázat**). Az összes többi készítmény esetében ez a növekedés (2024 havi átlag vs. 2023 évi havi átlag) 8,7%-os növekedés 2024 javára. Az onkológiai készítmények adatai nélkül számolt fogyasztó áras forga-



XII. táblázat Az előző 48 havi fogyasztói áras forgalmak min/max és átlag értékei

	minden	„L” onkológia nélkül	„L” onkológiára eső rész
maximum havi	62,4 mrd	47,7 mrd	14,7 mrd
havi átlag	51,4 mrd	41,2 mrd	10,2 mrd
minimum havi	42,6 mrd	35,4 mrd	7,2 mrd

XIII. táblázat 2023 / 2024 első félévében a havi forgalmak

		01	02	03	04	05	06	07	Havi átlag forg.
Mind	2023	52,6 mrd	51,5 mrd	57,4 mrd	52,4 mrd	57,5 mrd	58,1 mrd	53,6 mrd	54,7 mrd
	2024	60,8 mrd	59,4 mrd	59,4 mrd	61,5 mrd	62,4 mrd	57,8 mrd		60,2 mrd
„L” nélkül	2023	41,5 mrd	40,3 mrd	44,4 mrd	40,5 mrd	43,9 mrd	44,5 mrd	41,5 mrd	42,4 mrd
	2024	46,3 mrd	45,8 mrd	45,4 mrd	47,2 mrd	47,7 mrd	44,4 mrd		46,1 mrd
„L”	2023	11,1 mrd	11,2 mrd	13,0 mrd	11,9 mrd	13,6 mrd	13,6 mrd	12,1 mrd	12,3 mrd
	2024	14,6 mrd	13,6 mrd	14,0 mrd	14,3 mrd	14,7 mrd	13,4 mrd		14,1 mrd

XIV. táblázat Támogatáskiáramlás gyógyszerekre havonta

	Teljes gyógyszerkassza				„L” onkológia nélkül		
Hónap	2022	2023	2024		2022	2023	2024
01	34,8 mrd	39,3 mrd	46,2 mrd		26,0 mrd	28,3 mrd	31,6 mrd
02	34,2 mrd	38,5 mrd	44,8 mrd		25,8 mrd	27,3 mrd	31,2 mrd
03	38,5 mrd	43,1 mrd	45,0 mrd		29,0 mrd	30,1 mrd	31,1 mrd
04	35,1 mrd	39,4 mrd	46,6 mrd		26,4 mrd	27,6 mrd	32,4 mrd
05	37,4 mrd	43,6 mrd	47,4 mrd		28,2 mrd	30,1 mrd	32,8 mrd
06	37,4 mrd	44,1 mrd	44,0 mrd		28,1 mrd	30,6 mrd	30,6 mrd
07	35,1 mrd	40,6 mrd			26,4 mrd	28,6 mrd	

lom tehát kisebb csökkenést mutat tavalyi júniushoz képest és előrevetíti a forgalom további csökkenését, amely a nyári uborkaszezon / szabadságolások szám-lájára írható.

A vonaldiagramokat elemezve látható, hogy a for-galmak az előző években „másolták” egymást, a rit-mus idén, 2024-ben borult fel az április–május hóna-pokban (7. ábra).

Tb-támogatások alakulása havi szinten

Támogatások tekintetében szintén a május állította be az elmúlt 48 hónap rekordját. A támogatás-kiáramlá-sok jelentős növekedését mutatja, hogy az elmúlt 48 havi maximum 24%-kal magasabb, mint az átlag (XIV. táblázat).

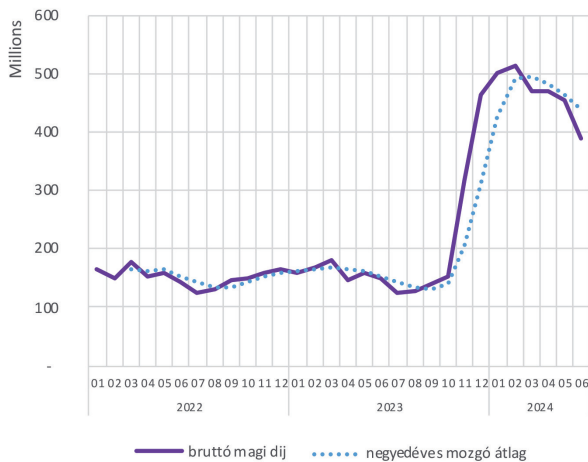
Érdeklőség, hogy a júniusi támogatások “L” onko-lógia nélkül számolt összege 30,64 milliárd forint volt, ami némileg (0,21%-kal) magasabb a tavaly júniusi összegnél. A májusi támogatási összeg szintén az el-múlt 49 hónap rekordját hozta.

**MEGYEI SZINTŰ FORGALMI VÁLTOZÁSOK
ÁPRILIS-MÁJUS-JÚNIUS HÓNAPOKBAN**

Nem meglepő módon júniusban is Budapest, Pest me-gye és Hajdú megye vezeti a megyei ranglistát. A re-kordot jelentő májusi forgalommal szemben a megyék nagy többsége 7%-nál nagyobb forgalomcsökkenést mutatnak. A májusi növekedés nem volt kiugró mér-tékben magas, hiszen az áprilisi forgalom is rekord-közeli volt. Igazából az első 6 hónap 2024-ben mind rekordközeli forgalmat hozott, egyedül júniusban volt 58 milliárd alatti a fogyasztói áron számolt forgalom (XV. táblázat).

A GYÓGYSZERKÉSZÍTÉSI DÍJAK ALAKULÁSA

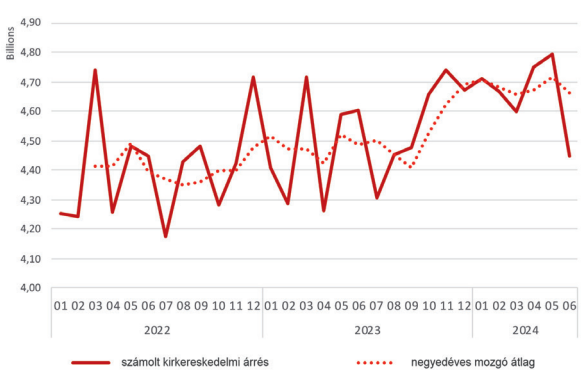
A 2023 novemberi díj-módosítást követően néhány hónap alatt jelentős emelkedés volt tapasztalható az elszámolt díjak tekintetében. A díjtételek száma a ta-valy nyári 120-140 millió/hó értékről 500 millióig nö-vekedett. Értékben 2023-ban egész évben 2,28 milli-



8. ábra Magidíjak alakulása havonta vs. háromhavi mozgóátlag

árd forintot számoltak el a patikák, 2024 első hat hónapjában ez a tétel 2,79 milliárdos összeget mutat. Jelentős növekedésnek vagyunk tanúi.

A trend a nyári hónapokra várhatóan mérséklődni fog (a mozgóátlag és a tényforgalom grafikonja keresztelte egymást). Nagyon valószínű, hogy átlagosan



9. ábra Számolt nettó kiskereskedelmi árrestömeg alakulása országosan (gyári gyógyszer-specialitások esetében)

kétszeresére növekedhet hosszabb távon a díjtételek száma és összege is (8. ábra).

A SZÁMOLT NETTÓ KISKERESKEDELMI ÁRRÉS VÁLTOZÁSAI

Az idei rekordközeli gyógyszerérté forgalom rekordközeli árreszeket is eredményezett országos szinten.

XV. táblázat Megyei forgalmak az utolsó 3 hónapban (2024. 04. 06.)

Megye	2024 hónapok			Változás	
	április	május	június	májusra	júniusra
Budapest	13,6 mrd	13,8 mrd	12,7 mrd	2,1%	-8,3%
Pest	6,9 mrd	7,1 mrd	6,6 mrd	2,3%	-6,8%
Hajdú-Bihar	3,5 mrd	3,7 mrd	3,4 mrd	3,4%	-8,2%
Borsod-Abaúj-Zemplén	3,3 mrd	3,4 mrd	3,1 mrd	2,0%	-7,7%
Csongrád-Csanád	3,1 mrd	3,1 mrd	3,1 mrd	1,8%	-1,1%
Szabolcs-Szatmár-Bereg	3,1 mrd	3,2 mrd	2,9 mrd	1,1%	-7,9%
Bács-Kiskun	3,1 mrd	3,0 mrd	2,9 mrd	-1,9%	-5,9%
Baranya	2,7 mrd	2,7 mrd	2,5 mrd	-0,8%	-6,8%
Győr-Moson-Sopron	2,7 mrd	2,7 mrd	2,5 mrd	1,7%	-7,5%
Fejér	2,3 mrd	2,3 mrd	2,2 mrd	2,5%	-7,5%
Jász-Nagykun-Szolnok	2,1 mrd	2,1 mrd	2,0 mrd	2,5%	-7,2%
Veszprém	2,0 mrd	2,1 mrd	1,9 mrd	0,4%	-5,9%
Békés	2,1 mrd	2,1 mrd	1,9 mrd	0,9%	-6,8%
Somogy	1,9 mrd	2,0 mrd	1,8 mrd	1,2%	-7,7%
Zala	1,8 mrd	1,8 mrd	1,6 mrd	-0,8%	-8,1%
Vas	1,7 mrd	1,7 mrd	1,6 mrd	2,3%	-9,2%
Heves	1,7 mrd	1,7 mrd	1,6 mrd	0,0%	-8,5%
Komárom-Esztergom	1,6 mrd	1,6 mrd	1,5 mrd	1,2%	-9,0%
Tolna	1,4 mrd	1,4 mrd	1,3 mrd	3,0%	-9,8%
Nógrád	0,9 mrd	0,8 mrd	0,8 mrd	-3,1%	-4,3%
Országos összes	61,5 mrd	62,4 mrd	57,8 mrd	1,5%	-7,3%



A májusi csúcsforgalom eredménye (nettó értéken számolva) 4,8 milliárd forintos árréstömeg a hazai patikákban. Júniusban az árréstömeg érezhetően visszaesett, -7,3%-kal csökkent a maximumhoz képest. Utoljára 2023 augusztusában (azaz a nyári holtseasonban) volt ilyen alacsony a patikai árrés, mint most júniusban, 4,45 milliárd (nettó) forint.

A gyógyszerek közül a „C” kardiológiai, az „A” emésztőszervrendszeri és az „N” idegrendszerre ható szerek adták a patikai árrések legnagyobb részét. Míg az „L” onkológiai szerek több, mint 13 milliárd forintos bruttó fogyasztói áron számolt forgalmat adtak a patikákban, addig az ezen a szereken realizált patikai árréstömeg bruttó országosan csak 108 millió forintot tett ki. Óriási tehát a különbség!

Az árréstömegben természetesen Budapest és Pest megye viszi el a teljes összeg egy jelentős (1 milliárdnál is nagyobb) részét. A bruttó fogyasztói áron mért forgalomban harmadik helyen lévő Hajdú megye árrésszintje jóval alacsonyabb. Világosan mutatja, hogy az árréstömeget a „hétköznapi” gyógyszerek adják, amelynek forgalmazásában a borsodi, szabolcsi és Bács megyei patikák jobb haszonnal kereskednek, mint a hajdú megyei patikák.

ÖSSZEFOGLALÓ

A cikkben elemeztem a 2024-es év első félévének támogatott gyógyszerforgalmát.

Fogyasztói áron számolva a 2024 I. félév 9,69%-kal magasabb forgalmú volt, mint az előző év azonos időszaka. Az „L” onkológia nélkül számolható forgalom is 8,53%-os növekedést mutat. A 2024-06 MAT (12 havi) forgalom 706 milliárd forintra adódik.

Támogatási szempontból a növekedés még magasabb, 10,45%-kal több gyógyszerfinanszírozást számoltak el a patikák. Ezen összegből a jelentősen részt az onkológiai szerek növekedése tette ki, a bővülés itt 13%-os volt.

A betegterítési díjak növekedése a fogyáras forgalomnál kisebbre, 7,96%-ra adódott.

Dobozforgalom szempontjából ebben a félévben megfordult a trend, a csökkenés megállt, sőt 2%-os növekedést figyelhetünk meg.

A félévi idősorok tekintetében a 2024. első félévi forgalom az előző (őszi) félévhez képest 11%-kal magasabb lett.

Ami a tb-támogatásokat illeti, ez a tavaszi félév 15%-os bővülést hozott a 2023. őszi félévhez képest.

A dobozforgalom növekedését az elszámolt magisztrális díjtételek magas száma okozta (fél év alatt 52%-kal nőtt a szám). A gyári gyógyszer-specialitások dobozforgalma nem meglepő módon stagnált az előző félévhez képest.

A megyék közül kiemelkedik Pest, Bács és Fejér megye, ahol az elmúlt 3 félévben az országos átlag felett növekedett a forgalom.

A hatástani csoportok közül kiemelkedően bővültek a „D” bőrgyógyászati szerek eladásai.

Havi szinten 2024 első féléve rekordközelezi és rekord-döntő havi forgalmakat hozott (2024 májusa). Nemcsak az onkológiai szerek, hanem minden más készítmény forgalma is magasabb volt, mint az előző év azonos időszakában.

A gyógyszerkészítési díjak tekintetében a 2023. novemberi szabályozómódosítás jelentős növekedést hozott, elérte az év elején az 500 millió forint/hó értéket. Nagyon valószínű, hogy átlagosan kétszeresére növekedhet hosszabb távon a díjtételek száma és összege is.

Ami a patikai árréseket illeti, a 2023-ban számolt nettó kiskereskedelmi árréstömeg 54 milliárd forint volt (gyári gyógyszer-specialitások esetében). A 2024 első hat havi összeg 28 milliárdos, azaz csak nagyon kismértékű (3-4%-os) növekedést tapasztalhatunk ezen a területen.

Irodalom

NEAK publikus forgalmi adatok

Levelezés: gabortf@gmail.com

Blog: <https://tom1964h.github.io/>

Youtube @drgabortamaspharma-analysis

Varga László

A WHO globális stratégiai készültségi és reagálási terve az Mpox-járvány megfékezésére

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) augusztus 26-án globális stratégiai készültségi és reagálási tervet léptetett életbe az emberről emberre terjedő Mpox- (korábbi nevén majomhimlő-) járvány kitörésének megállítására [1]. A tervet azért készítették, mert felismerték, hogy a hatékony védekezés érdekében szükséges összehangolni a globális, regionális és nemzeti erőfeszítéseket. A WHO főigazgatója augusztus 14-én nemzetközi aggodalomra okot adó közegészségügyi vészhelyzetet hirdetett.

A jelenlegi tervhez a tagállamok hozzájárulása szükséges, akiket augusztus 23-án, pénteken előzetesen tájékoztattak a tervről, amely a 2024 szeptembere és 2025 februárja közötti hat hónapos időszakra vonatkozik. Ennek része, hogy 135 millió USD finanszírozási igényt irányoz elő a WHO, a tagállamok, a partnerek – köztük az Afrikai Betegségellenőrzési és Megelőzési Központok (Africa CDC), a közösségek és a kutatók – számára. A WHO hamarosan a terv megvalósításához szükséges finanszírozásra vonatkozó felhívást tesz közzé.

A terv, amely a WHO főigazgatója által kiadott ideiglenes és állandó ajánlásokra épül, az alábbiakra összpontosít:

- átfogó felügyeleti, megelőzési, készenléti és reagálási stratégiák végrehajtása,
- a kutatás előmozdítására és az orvosi ellenintézkedésekhez, például a diagnosztikai tesztekhez és vakcinákhoz való méltányos hozzáférésre,
- az állatról emberre történő átvitel minimalizálására,
- a közösségek felkészítésére a járványok megelőzésében és ellenőrzésében való aktív részvételre.

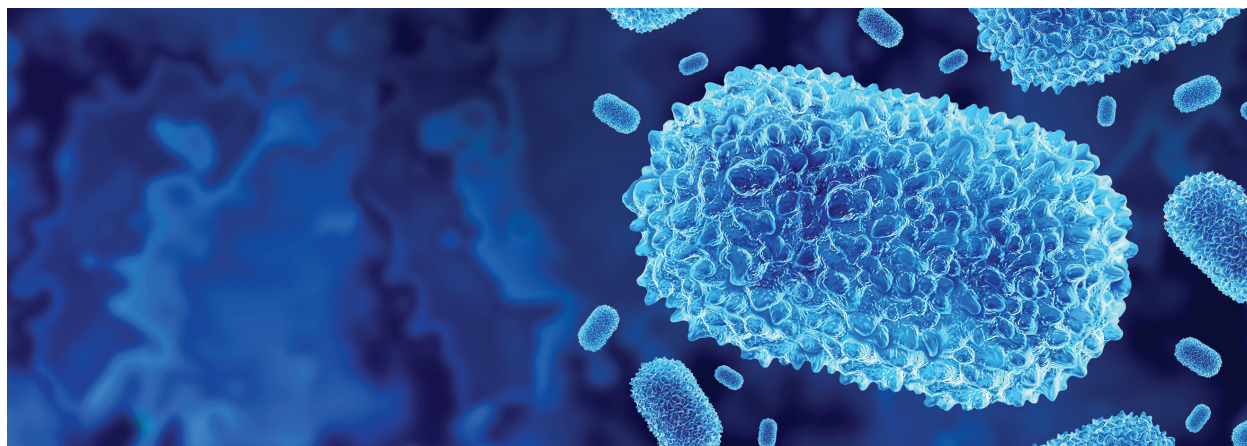
A stratégiai oltási erőfeszítések a legmagasabb kockázatú egyénekre összpontosítanak.

Az afrikai régióban, ahol a legnagyobb a szükség, a WHO Afrikai Regionális Irodája (AFRO) az Africa CDC-vel együttműködve közösen fogja vezetni az Mpox elleni válaszlépések koordinálását. A WHO AFRO és az Africa CDC megállapodott az „egy terv, egy költségvetés” (one plan, one budget) megközelítéstről a jelenleg kidolgozás alatt álló afrikai kontinentális Mpox stratégiai felkészültségi és reagálási terv részeként. Nemzeti és szubnacionális szinten az egészségügyi hatóságok az aktuális járványügyi tendenciákhoz igazítják a stratégiákat [1].

Az Mpox fertőző vírusos betegség, amely embereken és állatokon egyaránt előfordulhat. A nevével ellentétben a fő rezervoárt nem a majmok, hanem a rág-

csálók jelentik: oposszumok, különböző afrikai mókusfajok és patkányok, alvóegerek, afrikai bokorfarkú sündisznó. A betegség tünetei közé tartozik a láz, duzzadt nyirokcsomók, kiütés, amely hólyagokat képez, majd leszárad, derék- és izomfájdalom. A betegség általában enyhe lefolyású, és a fertőzöttek többsége kezelés nélkül néhány héten belül meggyógyul. Az expozíciótól a tünetek megjelenéséig eltelt idő három és 17 nap között mozog, és a tünetek jellemzően kettőtől négy hétig tartanak. Az esetek azonban súlyosak is lehetnek, különösen gyermekek, terhes nők vagy immunszupprimált betegek esetében. Mortalitása körülbelül 1%. A betegséget a majomhimlővírus okozza (*Monkeypox virus*, MPXV), amely az Orthopoxvirus nemzetségbe tartozó zoonózis vírus. Jellemzi a téglalakú vagy ovális morfológia, ~200-250 nm átmérővel. Genomja egy lineáris, kettősszalú DNS, amelynek hossza ~197 kb, és amely körülbelül 180 fehérjét kódol. Ezenkívül az Mpox vírus rendelkezik súlyzó alakú nukleokapsziddal, amelyet tojásdad lipidtartalmú részecskébe burkolt (**1 ábra**). Az Mpox vírus genetikai szerkezete nagymértékben hasonlít a többi ortopoxvíruséhoz,

Az emberről emberre történő átvitel a fertőzött bőrrel vagy testnedvekkel való közvetlen érintkezéssel történhet, beleértve a szexuális érintkezést is. Az emberek a tünetek megjelenésétől kezdve fertőzőképesek maradnak, amíg az összes elváltozás behegyszedik és begyógyul. A vírus Afrikában fertőzött állatokról fertőzött hús elfogyasztása, harapás vagy karmolás útján terjedhet, míg Európában domináns a homoszexuális kontaktus útján történő expozíció. A diagnózis megerősíthető PCR-teszt segítségével, amely során az elváltozáson a vírus DNS-ét vizsgálják. A jelenleg zajló kitörés veszélyességét az okozza, hogy a vírus megváltozott és az új, 1b klád fertőzőképesebb és a mortalitása is kb. a tízszerese a korábban terjedő klád 2-nél.



Mpxv-vírus

Rizikópopulációk [2, 3]:

- ismert vagy feltételezett expozíciója volt egy Mpoxxsal fertőzött személlyel,
- akiknek az elmúlt 2 hétben olyan szexuális partnereik voltak, akinél Mpoxxot diagnosztizáltak,
- meleg, biszexuális vagy más férfiakkal szexuális kapcsolatot létesítő férfiak,
- transznemű, nem bináris vagy nemileg kérdéses személy, akinek nemrégiben diagnosztizált szexuális úton terjedő fertőzése és több mint 1 szexuális partnere van,
- kereskedelmi szexhelyen vagy az Mpxv-vírus terjedési területén lévő nagyszabású rendezvényen szexeltek az elmúlt 6 hónapban,
- HIV-fertőzött vagy más immunszuppresszív betegségben szenved, vagy immunszuppressziós kezelésben részesül,
- olyan környezetben dolgozik, ahol Mpxv-expozíció előfordulhat.

A szakértők egyetértenek abban, hogy az Mpxv ugyan „aggasztó”, de nem ugyanaz, mint a COVID-19. Az Mpoxxra azonban sürgősen reagálni kell, különösen azért, mert egy valószínűleg jobban terjedő, új, fertőzőképesebb ág alakult ki, az esetszámok tovább nőnek, a fertőzés tovább terjed, különösen a Kongói Demokratikus Köztársaságban (KDK), és valószínűleg más országokba is behurcolták őket. Az új, 1b kládba tartozó változattal fertőzött egy esetet Svédországban, egy másik esetet pedig Thaiföldön erősítettek meg a héten, mindkettő olyan személyeknél, akik a járvány kitörésével küzdő országokba utaztak.

Az Mpxv esetében az Európai Bizottság bejelentette, hogy a Bavarian Nordic gyógyszergyártó céggel közösen több mint 215 000 adag Imvanex (modified vaccinia Ankara MVA-BN Mpxv) vakcinát kívánnak szállítani az Africa CDC-nek. *Gabriel Attal* francia

miniszterelnök közölte, hogy kormánya az Európai Unió keresztül 100 000 adag oltóanyagot is adományoz a leginkább érintett országoknak. A European Medicines Agency Emergency Task Force (EMA ETF) áttekintette az Imvanex (FDA által törzskönyveztetve Jynneos smallpox and monkeypox vaccine live, not replicating) majomhimlő elleni vakcinával kapcsolatos adatokat. A vakcina csak subcutan injekcióra engedélyezett [4]. Intradermalisan beadva azonban a vakcinából kisebb dózis is használható. Tekintettel a vakcina jelenleg korlátozott készletére, ez azt jelenti, hogy több embert lehet beoltani. Az ETF egy körülbelül 500 felnőtt bevonásával végzett klinikai vizsgálat adatait vizsgálta felül, amely összehasonlította az intradermalisan vagy subcutan beadott vakcinát, 2 adagban, az egyes adagok között 4 hetes időközzel. Az intradermalisan beadott oltóanyagot kapó személyek a bőr alá adott adag (0,5 ml) egyötödét (0,1 ml) kapták, de az antitest termelésük hasonló szintű volt, mint azok, akik a nagyobb, bőr alá adott adagot kapták. Az ETF figyelmeztetett, hogy az intradermalis injekciók után nagyobb a helyi reakciók (például hosszabb ideig tartó bőrpír, a bőr megvastagodása vagy elszíneződése) kockázata.

Az ETF megjegyezte, hogy nem áll rendelkezésre információ az engedélyezett kiszerelésből (0,5 ml szuszpenzió) kivethető 0,1 ml-es adagok maximális számáról, és javasolta, hogy a kivethető adagok számának optimalizálása érdekében alacsony térfogatú fecskendőket használjanak.

Irodalom

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Mpox> – <https://www.ecdc.europa.eu/en/Mpox> – 2. <https://www.efsa.europa.eu/hu/topics/Mpox-monkeypox> – 3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-emergency-task-force-advises-intradermal-use-imvanex-jynneos-against-monkeypox>

CENTENARY

<i>Kertész É.</i> : 100 years beyond, 100 years ahead	450
---	-----

POSTGRADUATION INFORMATION

<i>Minorics R.</i> : HPV vaccination – for what purpose, for who, at what age?	453
<i>Bertalan L.</i> : Digital health Smartphone applications in pharmacotherapy	460

BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

<i>Óvári I, Gesztelyi R.</i> : Study of the effects of FSCPX, a potential irreversible ectonucleotidase inhibitor and A ₁ adenosine receptor antagonist, on isolated guinea pig left atrium	466
<i>Nagy N.</i> : Pellet production from inert core, factors influencing pellet production and pellet coating and their possible effects	478
<i>Szabó I, Kerényi M.</i> : Identification of compounds responsible for antibacterial activity in extracts of certain plants used in folk medicine	483

CURRENT PAGES

<i>Gábor T.</i> : Analysis of the Hungarian Pharmaceutical Market Part 3 – Reimbursed prescription pharmaceutical sales in the first half of 2024	492
<i>Varga L.</i> : EU task force works to improve the safety of food supplements	502



MGYTávoktatás – 2024. szeptember



Minorics Renáta: HPV elleni védőoltás – miért, kinek, mikor?

1. Hány komponensű HPV elleni védőoltást alkalmaznak hazánkban a 12. évüket betöltött gyermekek oltására?

- a) 4 ☐
- b) 5 ☐
- c) 9 ☐

2. Mely kórkép kialakulása ellen NEM nyújt védelmet a HPV elleni vakcina?

- a) méhnyakdaganat ☐
- b) nemi szemölcsök ☐
- c) genitális herpesz ☐

3. Milyen vizsgálaton ajánlott rendszeresen részt venniük a védőoltást felvevő nőknek is 25 éves kor felett?

- a) HPV elleni antitest-meghatározás ☐
- b) méhnyak-kenetvizsgálat ☐
- c) vitálkapacitás-meghatározás ☐

Lidocain

50 mg / g kenőcs



Már 1 éves kortól alkalmazható¹

Több mint 50 éve a magyar családok helyi érzéstelenítője

Posztherpeszes neuralgia enyhítésére is javallt¹

Vény nélkül
kapható!



Keresse
a gyógyszerárakban!



Lidocain EGIS 50 mg/g kenőcs

Bővebb információért olvassa el
a gyógyszer alkalmazási előírását!

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=13554



Árinformáció: A Lidocain EGIS 50mg/g kenőcs vény nélkül kapható,
nem támogatott, szabadáras lidokain tartalmú gyógyszer.

A kockázatokról és a mellékhatásokról olvassa el a betegtájékoztatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét!

1.) https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=13554

További információk: Egis Gyógyszergyár Zrt. Specialista Üzletág, 1134 Budapest, Lehel u. 15.
Tel.: +36-1-803-22-22, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2024.07.09.





MEMORIL

filmtabletta

Piracetám

1200 mg 60x



PIRACETÁM – MEMÓRIAZAVAROK KEZELÉSÉRE ...ÉS RAGYOG AZ ELME!



MAGYAR
GYÓGYSZER

Közgyógy-
ellátottak
részére
rendelhető!

Memoril 1200 mg filmtabletta

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-6392/01-03

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS LEGUTOLSÓ FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA: 2019. április 15.

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	Fogyasztói ár	TB támogatás
Memoril 1200 mg filmtabletta 60x	2 508 Ft	0%

Az árak 2024.08.01-től érvényesek. A mindenkorú árakkal kapcsolatban keresse fel a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapját, www.neak.gov.hu | Szöveg lezárásának dátuma: 2024. július 19. | 2024/2 MEM