Egyedi megfontolások gastroenterológiai kórképek kezelésében

Dr. Birinyi Péter Ph.D.
szakgyógyszerész

Mikszáth Gyógyszertár
1088 Budapest Mikszáth Kálmán tér 4.

Miért van szükség magisztrális gyógyszerekre?

- Hazánkban a magisztrális gyógyszerkészítés évszázados hagyományokkal rendelkezik.
- A gyárispecialitások használata mellett a kezelőorvos **vényen, egyedi előirat alapján** a betegének **személyre szabott** módon magisztrális gyógyszert is rendelhet.

Mikor van kiemelt jelentősége?

- egyéni érzékenység a segédanyagokkal szemben
- ritkabetegségek gyógyszeres terápiája
- gyermekgyógyászatban döntő fontosságú testfelszínre számolt individuális kezelések

Célkitűzés

- a Mikszáth Gyógyszertár laboratóriumát a legmagasabb követelményeknek is megfelelve alakítsuk ki.
- hiánypótló gyógyszereket tudjunk előállítani, akár új hatóanyagok bevezetésével.
- az új hatóanyagok OGYÉI engedélyeztetése után, minden esetben TB támogatást is kértünk a NEAK-tól az új készítményekre.

- **Cornea fertőzések kezelése** (*stenotrophomonas maltophilia* keratitis, *fusarium* keratitis, *herpes simplex* keratitis, n=95)
- **Uveitis terápiája** (Oculogutta prednisoloni, Oculentum prednisoloni, n=43)
- **Szájüregi elváltozások kezelése** (*candida albicans*, lichen, *herpes simplex,* n=35)
- **Eosinophil esophagitis terápiája** (oral viscous budesonide, n=4)
- ***Helicobacter pylori* eradikáció** (Bizmut-alapú négyes kombináció, n=680)
- **Wilson kór** (emelt dózisú, nyújtott hatóanyagleadású cink terápia, n=80)
- **Aneamias IBD-s gyermekek kezelése** (Capsulae ferri, n=4)
- **Nephropathiás cystinosis terápiája** (Oculogutta ciszteamini, Oculentum ciszteamini, n=1)
- ***Clostridium difficile* infekció kezelése** (Vancomycin, Bizmut-citrát)
- **Centralis hypogonadismus terápiája** (Injekció 1 500 NE rHCG készítése, n=1)
- **Tubulopathia-s vesebetegek kezelése** (Comprimata Natrii, n=14)
- **Interstitialis cystitis kezelése** (enterosolvens Comprimata citrici sine Kalii, n=85)
- **Rheumatoid arthritis individuális kezelése** (Injekció methotrexate, n=15)

Eosinophil oesophagitis

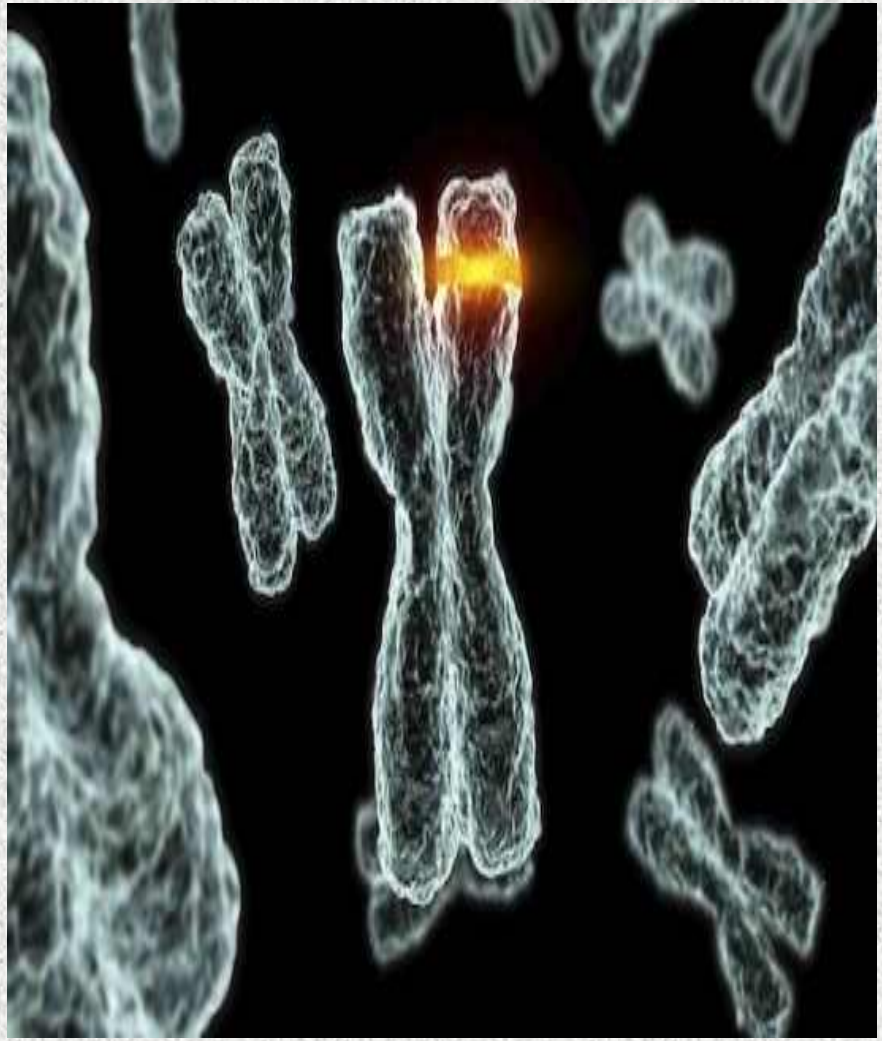
- Krónikus, környezeti antigén által mediált gyulladás, amely a nyelőcső diszfunkciójával jár
- Incidenciája gyermekkorban: 4:10 000
- Fiúkban, atopiás betegekben gyakoribb
- Incidenciája fokozatosan nő
- Genetikai és környezeti faktorok hatására alakul ki
- **Kezelése:** eliminációs diéta (ételallergén teljes kivonása) és gyógyszer (szteroidok)
- Viszkózus budesonide oldat (4-12 hétig) helyi kezelésként

Oral viscous budesonide suspensio

Rp./
Budesonid
Milligrammata triginta (mg 30,00)
Vehiculi
Quantum satis
Divide in doses aequales numero triginta (No XXX).
Misce fiat oral viscous budesonid. Detur ad clysterem.
S.: naponta 2x0,5 mg budesonid szájon át. A gyógyszer bevétele után félóráig tilos enni és inni.

Oral Viscous Budesonide Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial; RANJAN DOHIL et al. (GASTROENTEROLOGY 2010;139:418–429)

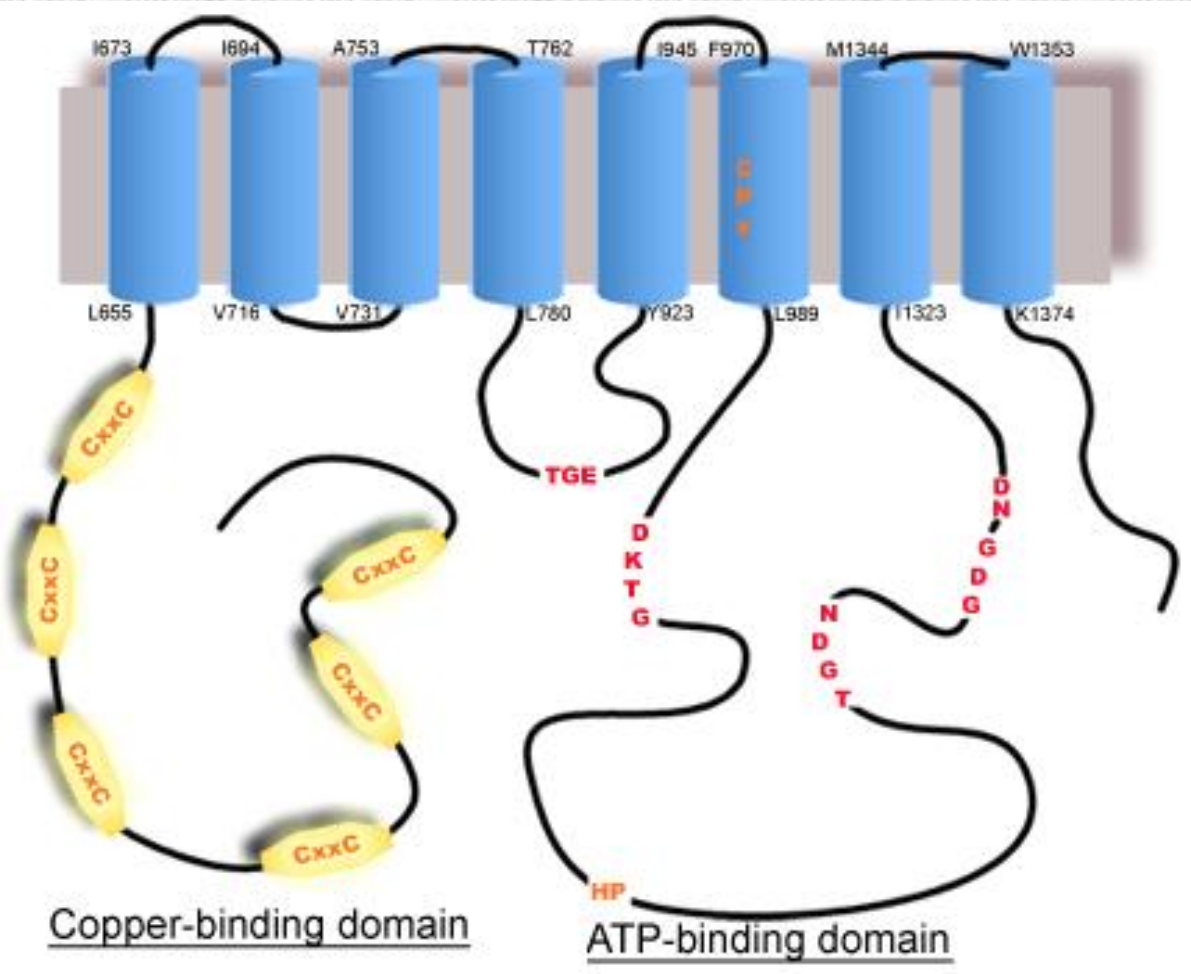
A Wilson kór patomechanizmusa



- autosomális recesszív úton öröklődő ritka genetikai betegség
- a réz toxikus felhalmozódása okozza
- kialakulásának hátterében a 13. kromoszóma hosszú láncán lévő gén mutációja áll

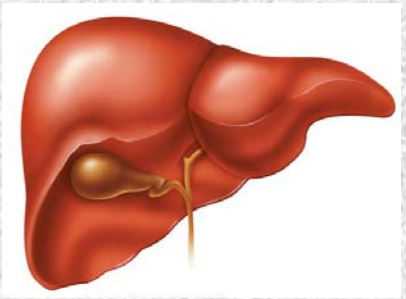
ATP7B réztranszportáló protein

Az 1465 aminosavból álló rézkötő proteinnek kulcsszerepe van a betegség kialakulásában. Már egyetlen aminosav cseréje miatt zavart szenved a réztranszport.



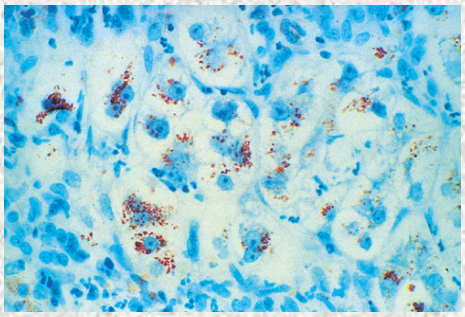
ATP7B génmutáció → réz kiválasztás zavara

Cu

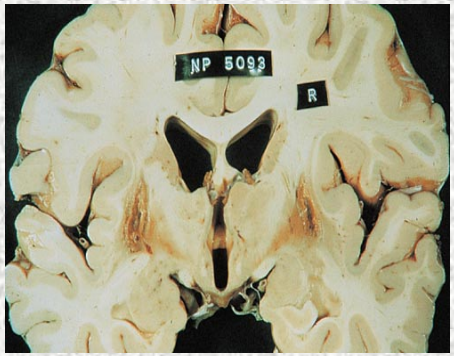


Epe

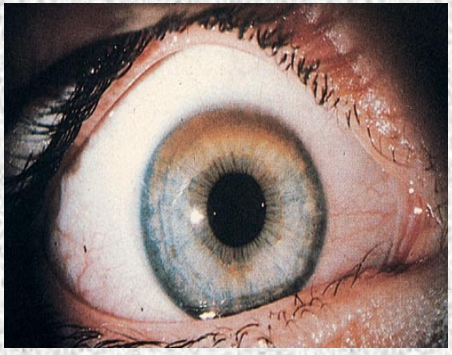
Máj



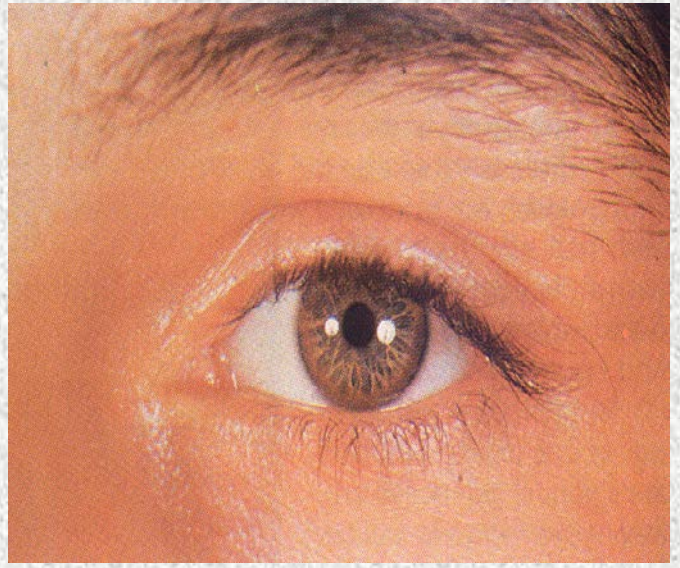
Agy

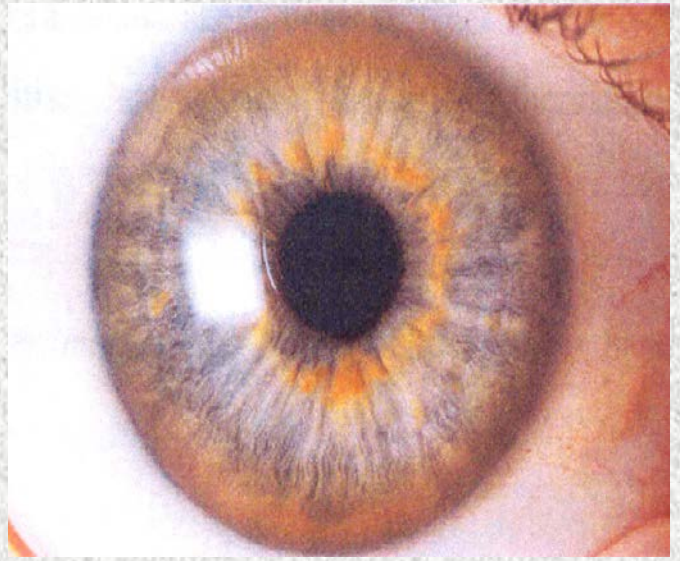


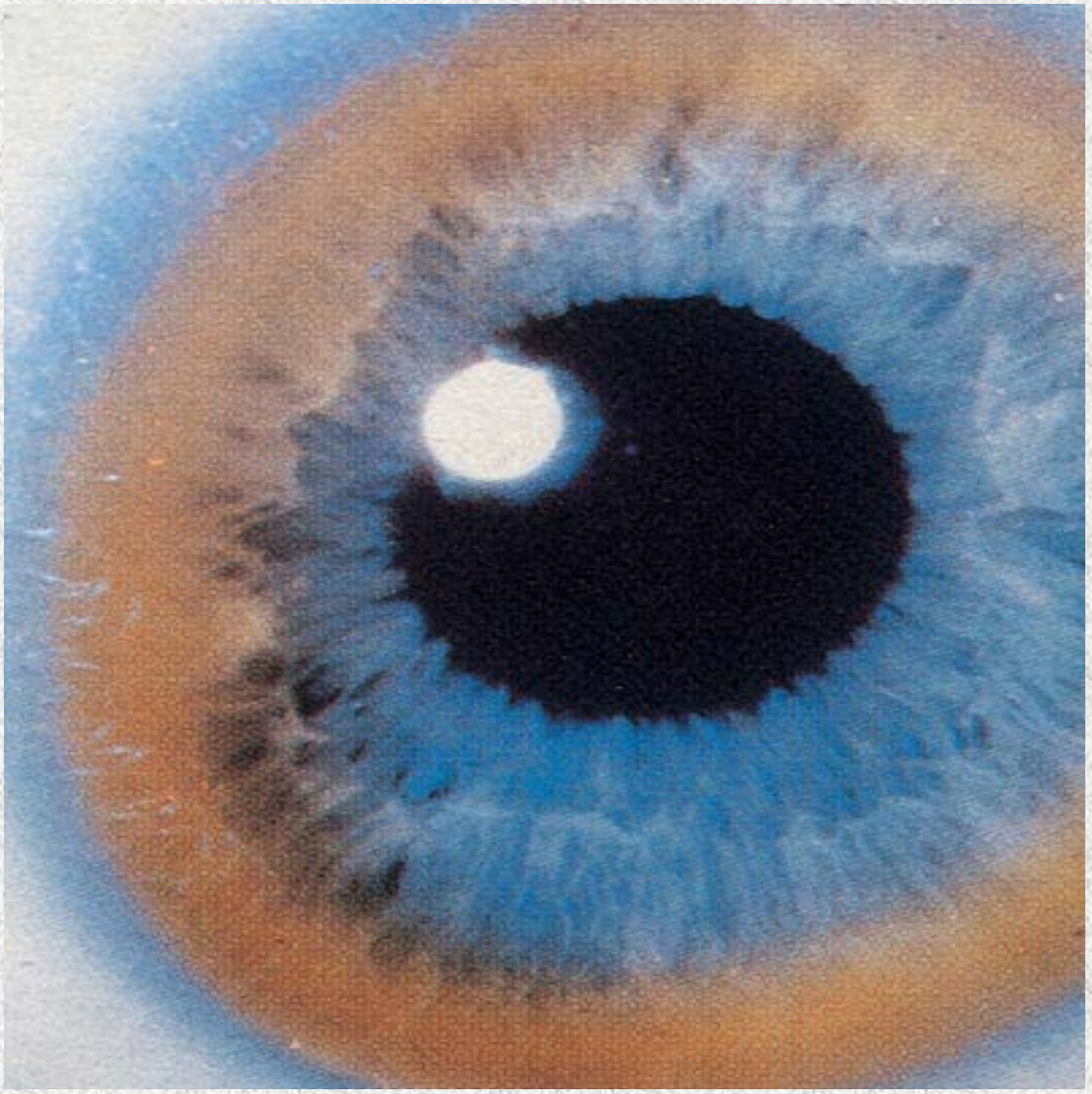
Szem szaruhártyája



KAYSER –FLEISCHER gyűrű a szem szaruhártyáján



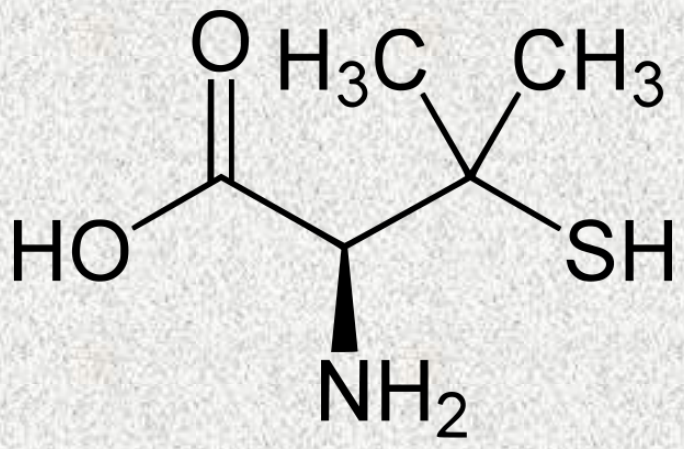




A Wilson kór gyógyszeres terápiája

Célja: a felgyülemlett réz eltávolítása és a további akkumuláció megakadályozása

Kelátképzők



D-penicillamin

Mellékhatásai: penicillin allergia, vas akkumuláció a májban, vérképzési elváltozások

A cink szerepe a Wilson kór kezelésében

Hatásmechanizmus:

- a réz kompetitív antagonistája az enterocitákban
- indukálja a metallothionein képzést az epitheliális sejtekben

↓

megköti a rezet → desquamalódva a széklettel ürül

- fokozza a metallothionein képzést a hepatocitákban is

↓

védi a hepatocitákat a réz toxicitásával szemben

A cink kezelés klinikai tapasztalatai

- kedvezőtlen sóforma (cink-szulfát) alkalmazása

- oszteoporózis potencírozása (kalcium-szulfát csapadék)
- gyomorirritáció, gyomorégés (non-complience)

- számos esetben nem elég hatékony a kemény zselatinkapszula gyógyszerforma

- a gyógyszer hatása nem elégséges
- terápiás indexe alacsony
- gyomorirritáció (non-complience)

- egyedi import gyógyszer (drága)

Célkitűzés

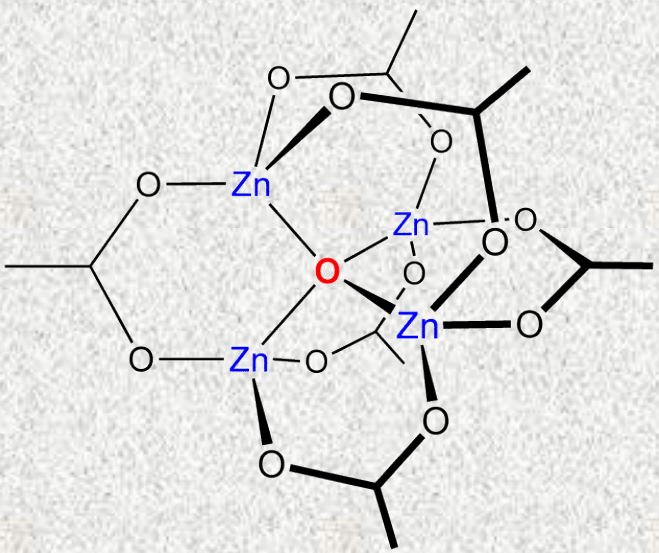
- kedvező sóforma választása (cink-sulfát vs. cink-acetát)
- kevés mellékhatás (gyomorirritáció csökkentése)
- alacsony ár
- jobb biohasznosulás
- a réz felszívódásának gátlása a jejunum teljes szakaszán (hatékonyabb terápia)

↓

nyújtott hatóanyag leadású cink-acetát dihidrát tabletta

- ✓ szakmai kollégium támogatása
- ✓ a gyógyszeranyag felvétele a magisztrális pozitív listára (OGYÉI)
- ✓ TTT kód (OEP)
- ✓ közfinanszírozás, közgyógyellátás (OEP)

A cink-acetát-dihidrát a Wilson kór terápiájában



$$Zn(O_2CCH_3)\cdot 2H_2O$$

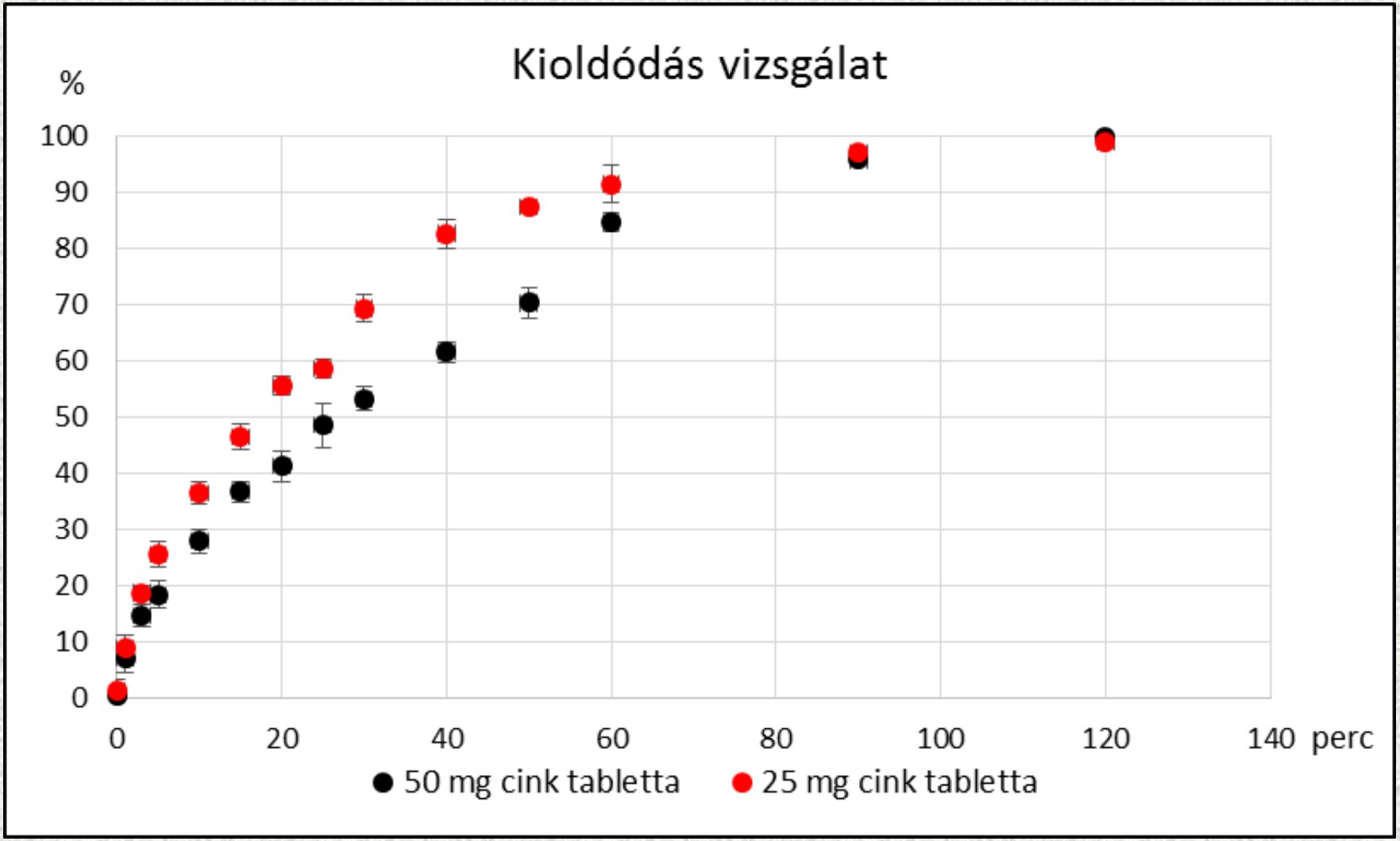
Cink (50 mg) tabletta 90x
Térítési díja: 970 Ft

Zinci acetici
<u>milligrammata centum septuaginta (170,00 mg)</u>
Vehiculi
<u>quantum satis</u>
ut fiat lege artis comprimata.
Dentur tales doses No nonaginta (No CX)
DS.: 3X1 tablettát naponta étkezés előtt 1 órával bevenni

Cink (25 mg) tabletta 90x
Térítési díja: 860 Ft

Zinci acetici
<u>milligrammata octaginta quattor (84,00 mg)</u>
Vehiculi
<u>quantum satis</u>
ut fiat lege artis comprimata.
Dentur tales doses No nonaginta (No CX)
DS.: 3X1 tablettát naponta étkezés előtt 1 órával bevenni

A cink tabletták hatóanyag kioldódása



Meghatározás: 37^{0}C-on 100 ml deszt. vízben, állandó kevertetés mellett, vezetőképesség (Radelkis Kft.) alapján

A cink terápia indikációi

1. Kelátképző kezelést követően, fenntartó kezelésként (n=22)

2. Kelátképző intolerancia vagy hatástalansága esetén (n=28)

3. Tünetmentes Wilson kóros betegek preventív kezelése (n=5)

4. Újabban első kezelésként is adják (n=10)

Cink fenntartó kezelés (n=38)
DPA intolerancia vagy hatástalanság esetén

Vizsgált laboratóriumi paraméterek:

Hemoglobin, GOT, GPT, GGT, alkalikus foszfatáz, kreatinin, réz, albumin

A gyógyszer átállítás okai:

- DPA mellett progresszió
- DPA indukálta kreatinin szint emelkedés
- DPA indukálta thrombocytopenia (gyakori mellékhatás)
- DPA indukálta albuminuria
- Várandósság

A kezelés eredményei:

- Neurológiai tünetek javultak, majd megszűnt
- Kreatinin szint javult
- Thrombocytopenia megszűnt
- Albuminuria megszűnt

- Betegek tünetmentessé váltak, egyensúlyba kerültek!!!

Cink kezelés első terápiaként (n=16)

Vizsgált laboratóriumi paraméterek:

Hemoglobin, GOT, GPT, GGT, alkalikus foszfatáz, kreatinin, réz, albumin

A kezelés eredményei:

A beteg szubjektíven jobban érzi magát

↓

Neurológiai tünetek fokozatosan javultak

↓

Haemolysise javult, majd megszűnt

↓

Általános állapota javult

↓

Betegek tünetmentessé váltak, egyensúlyba kerültek!!!

Helicobacter pylori eradicatios kezelése Maastricht ajánlása szerint

<15% clarithromycin rezisztencia

- 2x emelt dózisú PPI
- 2x 500mg clarithromycin
- 2x 1000mg amoxicillin

vagy

- 2x emelt dózisú PPI
- 2x 500mg clarithromycin
- 2x 500mg metronidazol

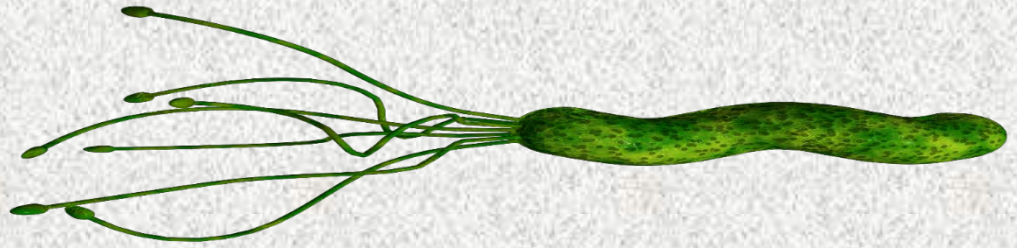
Terápia időtartama: 14 nap.

Alternatív lehetőség: bizmut-alapú négyes terápia.

Bizmut-alapú négyes terápia >15% clarithromycin rezisztencia

- 2x emelt dózisú PPI
- 4x 120mg bizmut citrát
- 3x 500mg metronidazol
- 4x 500mg tetracyclin

Terápia időtartama: 10-14 nap.



Miért fontos a bizmut só a *Helicobacter pylori* eradikációs terápiájában?

- Kelátot képez a nyálkahártya glikoproteinjeivel elsősorban a fekélyes területen

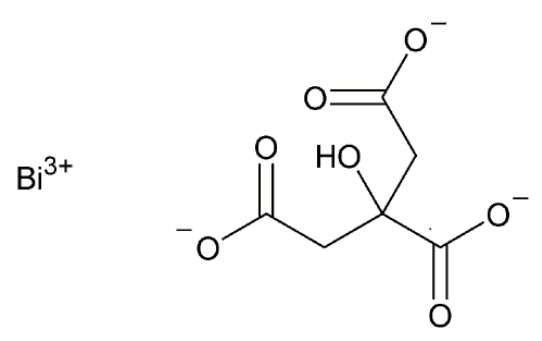
Egy filmréteg alakul ki a fekélyes szövet felszínén

Védőhatást biztosít a sav és a pepszin károsító hatásával szemben

- Gátolja a pepszin aktivitást, fokozzák a prosztaglandinok képződését
- Bactericid hatású a *Helicobacter pylori*-ra nézve
- Nagymértékben növeli az antibiotikumok baktericid hatását

Melyik bizmut só a legalkalmasabb a *Helicobacter Pylori* eradikációs kezelésére?

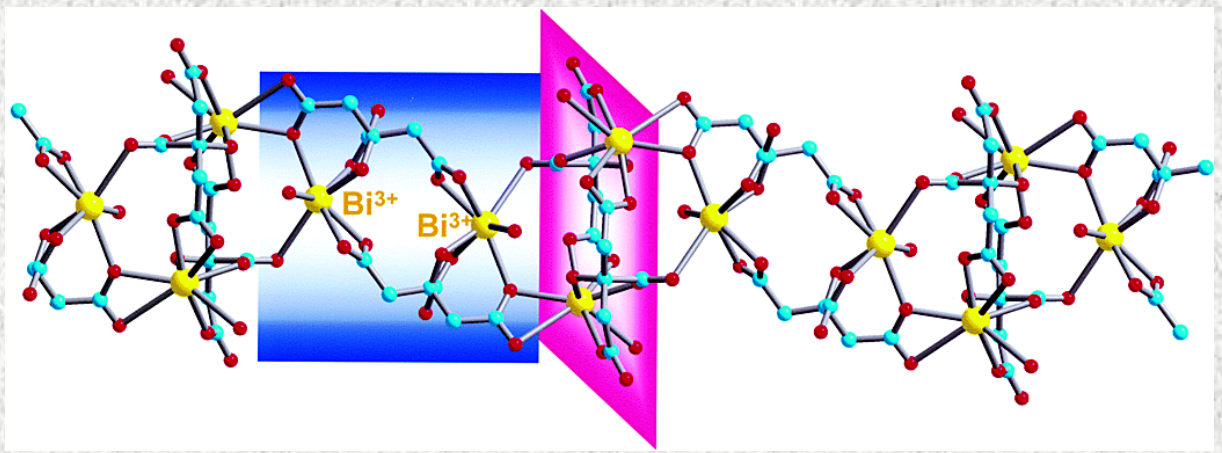
Bizmut-citrát (USP37):



A gyomorsav hatására kolloidális oldatot képez

A béltraktusból nem vagy csak kevéssé tud felszívódni

Neurotoxicitást, encephalopathiat nem okozhat



pH=7: >70 mg/ml
pH=3: 1 mg/ml

$[Bi(cit)_2Bi]^{2-}$

dimer

Li W, Jin L, Zhu N, Hou X, Deng F, Sun H.: Structure of colloidal bismuth subcitrate (CBS) in dilute HCl: unique assembly of bismuth citrate dinuclear units ([Bi(cit)(2)Bi](2-)). J Am Chem Soc. 2003 Oct 15;125(41):12408-9.

Mely gyári készítmények hatóanyaga a bizmut-citrát?

De-Nol (120 mg bizmut-citrát) 40x **Törzskönyvből törölve**

Pylorid filmtabletta (400 mg ranitidin-bizmut-citrát) 28x **Törzskönyvből törölve**

Pylera kapszula (140 mg bizmut-szubcitrát-nátrium, 125 mg metronidazol és 125 mg tetraciklin hidroklorid)
USA-ban törzskönyvezve, forgalomban van. Magyarországon nincs forgalomban

↓

„Jelenleg eradicatiós kezelésre alkalmas, gyári készítésű bizmut-citrát tartalmú gyógyszer nem érhető el Magyarországon!”
(MGT szakmai irányelv)

↓

Magisztrális gyógyszerkészítés szükséges

Hogyan írható fel a magisztrális előírat?

Capsula bismuthi

Rp./

Bismuthi citras

milligrammata centum et viginti (mg 120,00)

Lactosi vel Amyli tritici

quantum satis

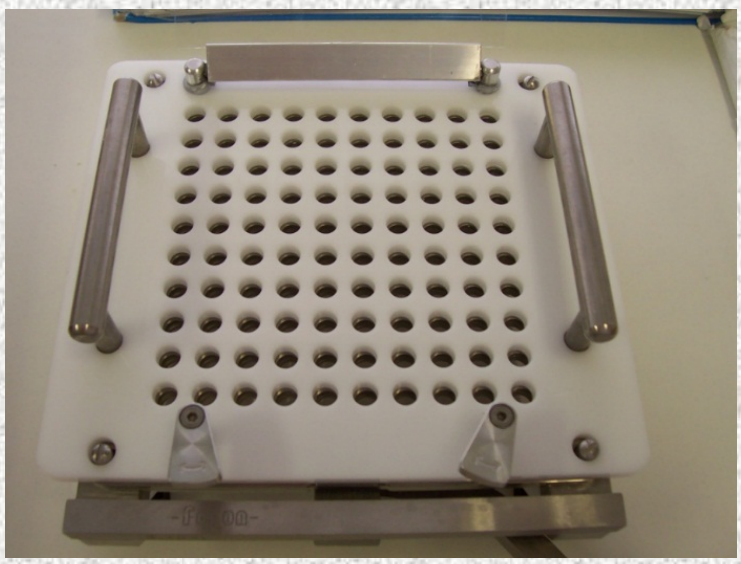
Dentur tales doses No.: 28 (viginti octo)

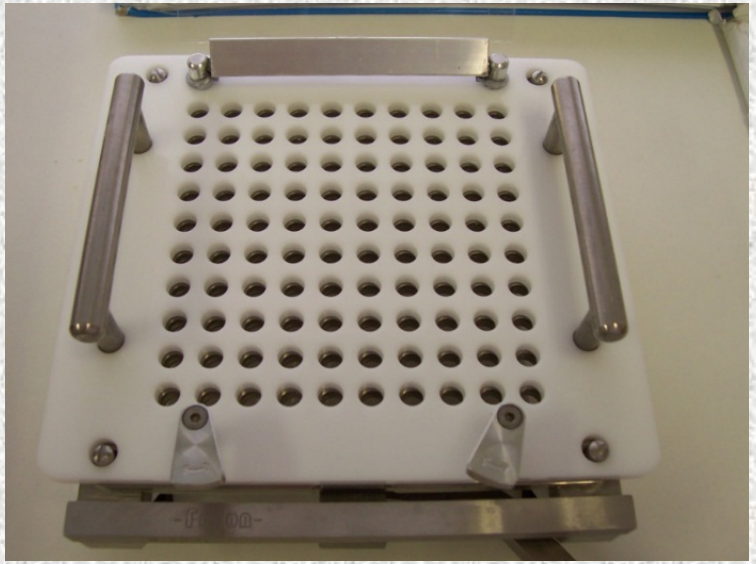
ut fiat lege artis capsula.

D.S.: Belsőleg. Naponta 4x1 kapszulát bevenni kevés folyadékkal étkezés után.

Kapszula mérete: 00

Terápia időtartama: min.10-14 nap





Capsula bismuthi et metronidazoli

Rp./

Bismuthi citras

milligrammata centum et viginti (mg 120,00)

Metronidazoli

milligrammata tricenti septuaginta quinque (mg 375,00)

Lactosi vel Amyli tritici

quantum satis

Dentur tales doses No.: 28 (viginti octo) ut fiat lege artis capsula.

D.S.: Belsőleg. Naponta 4x1 kapszulát bevenni kevés folyadékkal étkezés után.

Kapszula mérete: 00

Terápia időtartama: min.10-14 nap

A *Helicobacter Pylori* eradikációs kezelés hatékonyságának vizsgálata

- a terápiás hatékonyságot retrospektív módon vizsgáltuk
- 42 orvos bevonásával, 183 beteg kezelési eredményességét dolgoztuk fel

- *az* eradikáció előtt az infekció meglétét szövettani vizsgálattal vagy Urea kilégzési teszttel (UBT) igazoltuk
- az eradikáció sikerének ellenőrzésére minden esetben UBT tesztet végeztünk az eradikáció után 6 héttel. A teszt előtt két héttel a savcsökkentő kezelést leállítottuk.
- a „bizmut alapú négyes kombinációt” minden esetben az egyszer vagy többször eredménytelen „klasszikus” eradikációt követően alkalmaztuk
- első vonalbeli kezelésként egyszer sem került felhasználásra.
- a „klasszikus” eradikációt összesen **564 betegnél alkalmaztuk**, amely mindössze az esetek **45%-ban volt eredményes**
- az egyszeri vagy többszöri sikertelen terápiában részesült betegek egy része (183 beteg) vállalta a második vonalbeli kezelést
- a 183 betegből 16 nem jelentkezett a kezelés után az előre egyeztetett UBT időpontra. Így az ő esetükben nincs adat a kezelés sikerességére vonatkozóan.
- az értékelhető esetek száma: 167 beteg. Férfi-nő arány 40% - 60%.

A *Helicobacter Pylori* eradikációs kezelés hatékonyságának vizsgálata

7 napos terápiában részesült:
90 fő, melyből 50 beteg esetében volt sikeres a kezelés és 40 beteg esetében sikertelen. Ez 55,5 % eredményességet mutat. Érdekesség, hogy a nők esetében 87,5 %-ban volt sikeres a terápia, míg a férfiak esetében csak 25 %-ánál volt eredményes a kezelés.

10 napos terápiában részesült:
71 fő, melyből 1 beteg kivételével, tehát 70 főnél volt negatív a terápia után az UBT teszt. Ez 98,5 %-os eredményességet jelent.

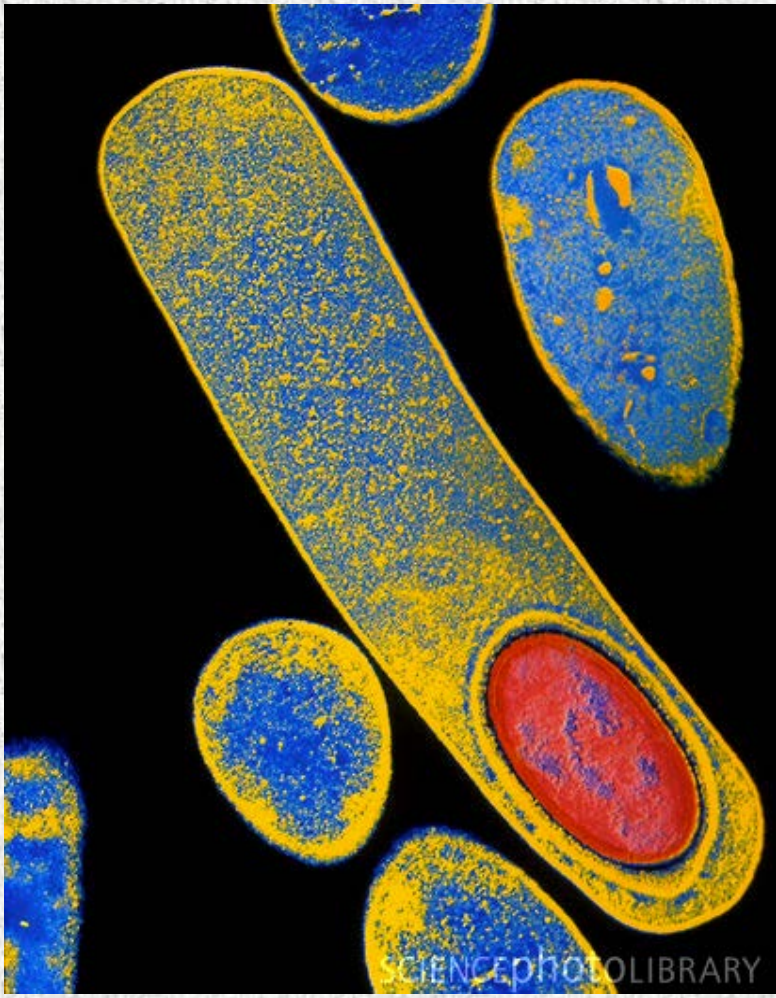
14 napos terápiában részesült:
6 fő. Itt 100%-os eradikációs rátát tudtunk elérni.

A betegek összességében jól tolerálták a bizmut-alapú négyes kombinációt. Viszont a 10 tíz napos terápiában részesültek közül hat beteg nem szedte végig a kúrát, 8-9 nap után abbahagyták a mellékhatások miatt, mégis valamennyi esetben sikeres volt az eradikáció.

Mellékhatás: hasmenés (leggyakoribb), gyomorégés, görcsös gyomortáji fájdalom.

A *Clostridium difficile* infekció

- Spóra-képző, mozgó
- Obligát anaerob pálca
- Gram-pozitív
- A exotoxin (enterotoxikus)
- B exotoxin (cytotoxikus)
- Binary toxin -virulancia↑
- Adhezin, proteolytikus enzimek
- AB asszociált hasmenés 25%-ért felelős
- Új törzs: **PCR 027 (50%), 078 (10%) ribotípus** *(hipervirulens, fluoroquinolon-rezisztens) – fokozott toxin termelés (géndeléció miatt)*
- Az elmúlt évek során CDAC incidenciája folyamatosan nőtt



Clostridium difficile infekció kezelése

Enyhe CDI:

- a kiváltó AB elhagyása 15-25%-os siker
- folyadék és elektrolit pótlás

Középsúlyos CDI:

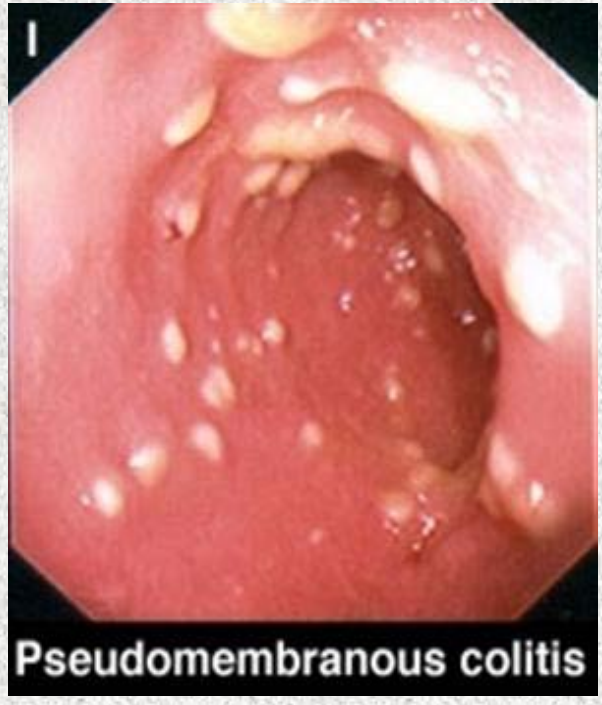
- 7-10 napig AB terápia
- Metronidazol 3x500 mg per os elsőként választandó vagy intolerancia esetén iv
- Vancomycin 4x125 mg per os, iv NEM
- Vancomycin 4x250 mg per os IBD-ben

Súlyos fertőzés esetén:

- 4x500 mg Vancomycin per os 10 napig

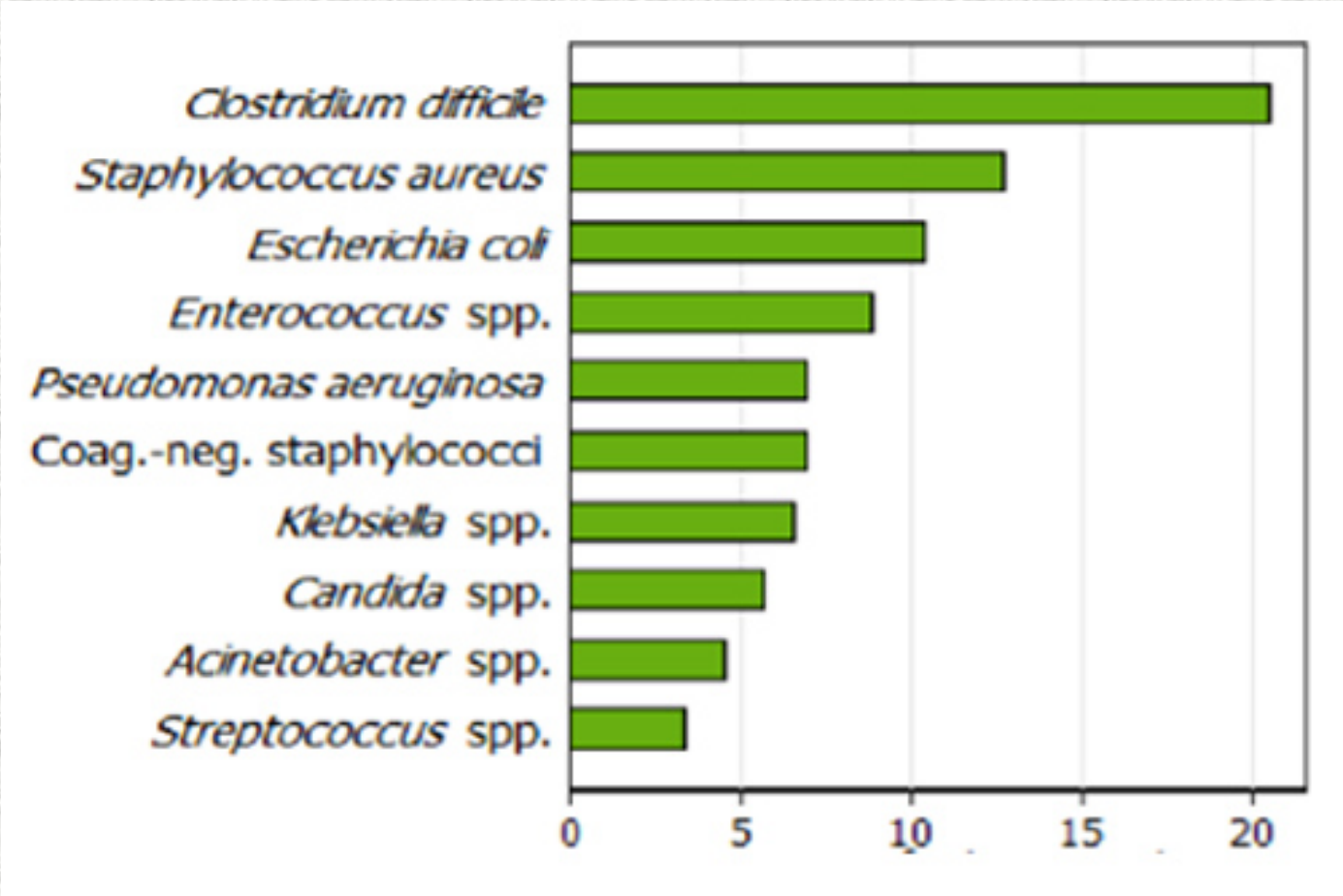
Ileus, Toxicus megacolon esetén:

- 3x500 mg metronidazol iv mellett
- 4x500 mg Vancomycin gyomorszondán át
- Vancomycin 2-4x500 mg klysma formájában



Motilitásgátló kezelés ellenjavallt!!!

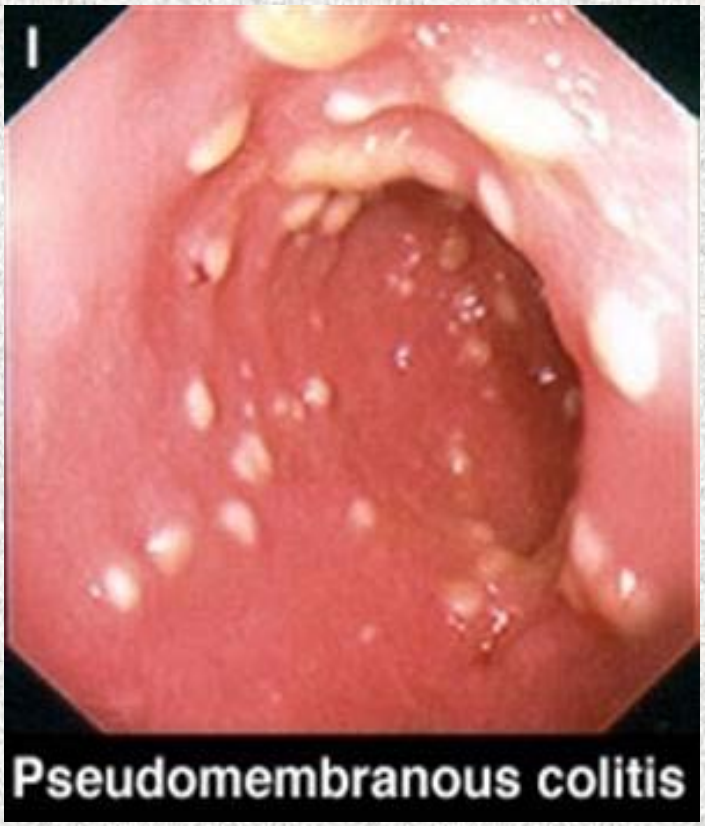
A leggyakoribb nozokómiális kórokozó Magyarországon a *Clostridium difficile*



European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals Stockholm: ECDC; (2013)

A *Clostridium difficile* asszociált colitis terápiája

- **Metronidazol** 3x500 mg per os / elsőként választandó 10 napig
- **Vancomycin** 4x125 mg per os, a dózis emelhető 4x500 mg 10-14 napig
- **Fidaxomicin** 2 x 200 mg 10 napig per os
- **Tigecyclin** „off label” alkalmazása
- **Széklet transzplantáció**



Magisztrális gyógyszerkészítés a *Clostridium difficile* infekció terápiájában

Capsulae vancomycini 125 mg 80x

Rp./
Vancomycini
grammata decem (g 10,00)
Vehiculi
quantum satis
Misce fiant capsulae!
Divide in doses No octoginta (No 80)
D.S.: 4 X 2 kapszulát (250 mg) naponta bevenni!

Védelem:

- *légköri expozíció*
- *szakdolgozó kontaminációja*

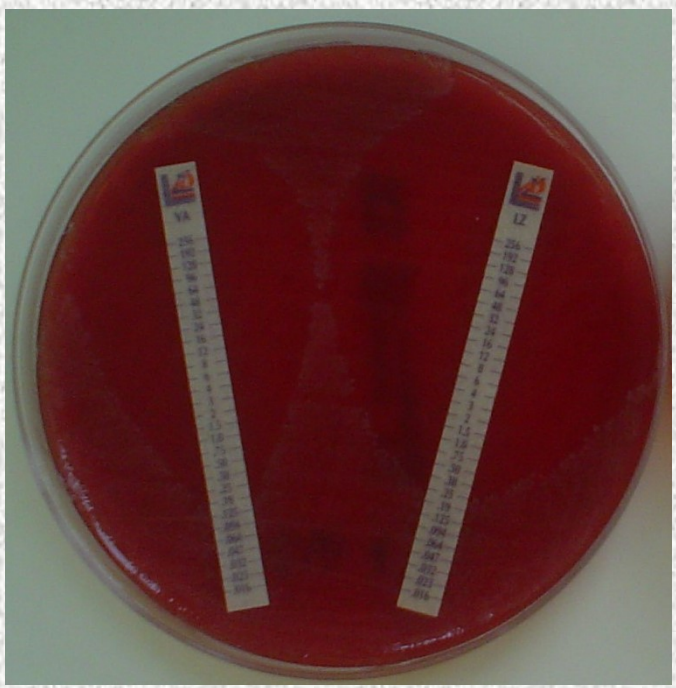
Bizmut-citrát antimikrobiális hatásának in vitro igazolása *Clostridium difficile* törzsekkel szemben

Dr. Iván Miklós[1], Dr. Kristóf Katalin[1], Dr. Birinyi Péter[2]

Semmelweis Egyetem, LMI, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Laboratórium, Budapest[1],
Mikszáth Gyógyszertár, 1088 Budapest, Mikszáth Kálmán tér 4.[2]

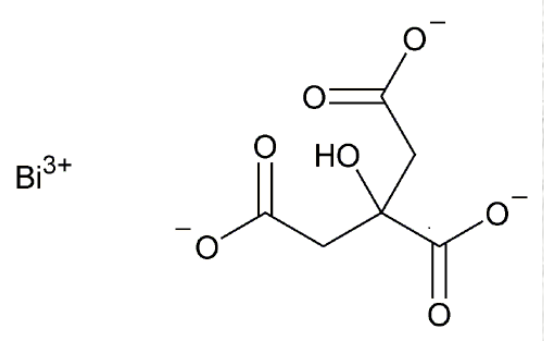
A Bizmut sók in vitro vizsgálata

- bizmut-citrát, bázisos bizmut-nitrát és bizmut-szubgallát in vitro hatékonyságát vizsgáltuk 5 különféle ribotípusú (002, 014, 023, 027, 078) *Clostridium difficile* törzzsel szemben.
- ezek minimális gátló (MIC) és minimális baktericid (MBC) koncentrációit határoztuk meg 24, illetve 72 órára.
- az agarhigításhoz szilárd Wilkins-Chalgren anaerob agart, a makrodilúcióhoz folyékony szupplementált agy-szív-infúziót és tioglikolát tápoldatot használtunk.



A Bizmut-citrát hatékony a *Clostridium difficile* törzsekkel szemben

Wilkins-Chalgren Anaerob Agar (szilárd anaerob agar) táptalajon vizsgálva:

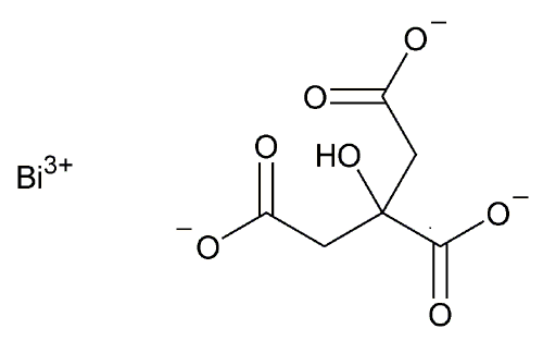


A Bi-Citrát alkalmazott koncentrációi: 0,1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 1 µg/ml, 5 µg/ml, 10 µg/ml, 20µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 500 µg/ml

***C. difficile* ribotípus**	**Bi-Citrát MIC értéke 24 h növekedés után**	**Vancomycin MIC értéke 24 h növekedés után**	**Metronidazol MIC értéke 24 h növekedés után**
002	1 µg/ml	1,5 µg/ml	0,032 µg/ml
014	5 µg/ml	1,5 µg/ml	0,064 µg/ml
023	0,5 µg/ml	1,0 µg/ml	0,032 µg/ml
027	**5 µg/ml**	**1,0 µg/ml**	**0,032 µg/ml**
078	500 µg/ml	1,5 µg/ml	0,064 µg/ml

A Bizmut-citrát hatékony a *Clostridium difficile* törzsekkel szemben

Tioglikolát tápoldatban (folyékony anaerob tápoldat) vizsgálva:



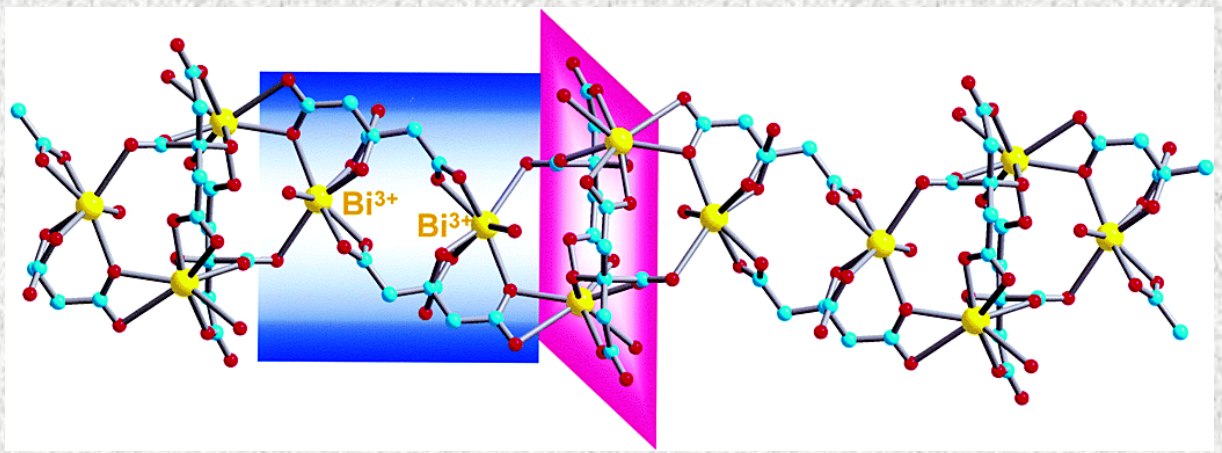
A Bi-Citrát alkalmazott koncentrációi: 12 µg/ml, 25 µg/ml, 50 µg/ml, 75 µg/ml, 100 µg/ml, 150 µg/ml, 200 µg/ml, 500 µg/ml

***C. difficile* ribotípus**	**Bi-Citrát MIC értéke 24 h növekedés után**	**Bi-Citrát MBC értéke 24 h kioltás után**	**Bi-Citrát MIC értéke 72 h növekedés után**	**Bi-Citrát MBC értéke 72 h kioltás után**
002	25 µg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml
014	25 µg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml
023	<12 µg/ml	<12 µg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml
027	**25 µg/ml**	**25 µg/ml**	**50 µg/ml**	**50 µg/ml**
078	150 µg/ml	150 µg/ml	150 µg/ml	200 µg/ml

A kolloidális Bizmut-citrát nem hatékony a *Clostridium difficile* törzsekkel szemben

Tioglikolát tápoldatban (folyékony anaerob tápoldat) vizsgálva:

C. difficile ribotípus	Bi-Citrát MIC értéke 24 h növekedés után	Bi-Citrát MBC értéke 24 h kioltás után	Koll. Bi-Citrát MIC értéke 24 h növekedés után	Koll. Bi-Citrát MBC értéke 24 h kioltás után
002	25 µg/ml	25 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml
014	25 µg/ml	25 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml
023	<12 µg/ml	<12 µg/ml	>100 µg/ml	>100 µg/ml
027	**25 µg/ml**	**25 µg/ml**	>100 µg/ml	>100 µg/ml
078	150 µg/ml	150 µg/ml	>200 µg/ml	>200 µg/ml



pH=7: >70 mg/ml
pH=3: 1 mg/ml

$[Bi(cit)_2Bi]^{2-}$

dimer

Li W, Jin L, Zhu N, Hou X, Deng F, Sun H.: Structure of colloidal bismuth subcitrate (CBS) in dilute HCl: unique assembly of bismuth citrate dinuclear units ([Bi(cit)(2)Bi](2-)). J Am Chem Soc. 2003 Oct 15;125(41):12408-9.

Összefoglalás

- A vizsgálataink alapján a Bizmut-citrát **in vitro hatékony a *Clostridium difficile* törzsekkel (002, 014, 023, 027) szemben**

- Feltételezésünk szerint a bizmut-citrát antibiotikus, baktericid tulajdonsága a bakteriális vasfelvételt gátló hatásával van összefüggésben, melynek köszönhetően a sejt ATP szintje lecsökken, és a sejt elpusztul*

- A bizmut-citrát terápiás koncentrációja HP eradikációban (4x120 mg) in vivo magasabb az általunk meghatározott MIC, illetve MBC értékeknél, ezért **jelentős klinikai hatékonyság várható**

- A tervezett gyógyszerforma módosított hatóanyagleadású lenne. Gyomorsavellenálló bevonattal rendelkezne, így a gyomorsav hatására nem alakulna ki a kolloidális polimer. A nyújtott hatóanyag felszabadulás nulladrendű kinetikával pedig célzottan a vastagbélben történne

- a gyógyszeres terápia során egyéb tényezők (pseudomembrán, sporuláció) is szerepet játszhatnak, ezért a tényleges hatékonyság megítélésére klinikai vizsgálatok nélkülözhetetlenek

* Michael V. Bland,[1] Salim Ismail,[2] Jack A. Heinemann,[1] and Jacqueline I. Keenan[2,*]
The Action of Bismuth against *Helicobacter pylori* Mimics but Is Not Caused by Intracellular Iron Deprivation Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jun; 48(6): 1983–1988.

Összefoglalás

- Az újonnan fejlesztett, személyre szabott magisztrális gyógyszerek expediálásakor mindig szoros kapcsolattartásra törekszünk a beteggel, illetve a kezelőorvossal.
- Fontos, hogy az esetleges nem várt mellékhatásokra fény derüljön és szükség szerint változtassunk az összetételen.
- Az elmúlt 10 év tapasztalata alapján kijelenthetjük, hogy az általunk bevezetett hiánypótló magisztrális gyógyszerek hatékony és eredményes terápiát képviselnek a betegellátásban.

Köszönöm a megtisztelő figyelmet!