

## Innováció és minőségbiztosítás a személyre szabott magisztrális gyógyszerkészítésben

1. A gyógyszerészi hivatásunk az egyik legfelelősségteljesebb szakma az orvosi hivatás mellett. Hiszen folyamatosan döntési helyzetben vagyunk, ahol a beteg egészsége, sokszor az élete a tét. Gyógyszertárban dolgozó gyógyszerészként napi szinten alkalmazom az egyetemen megszerzett tudást (gyógyszerész diploma, 5-6/2005. DEOEC GYTK). A napi munkám szerves részét képezi a gyógyszerhatástan mellett a gyógyszertechnológia, a farmakognózia és a biofarmácia tudomány alkalmazása is. A klinikai orvostudományok doktoraként (142/2008. PhD – Debreceni Egyetem – summa cum laude) és a gyógyszerhatástan szakgyógyszerészeként (6/2009. DEOEC GYTK – kiválóan megfelelt) az egyetemi évek alatt a látásmódom és a problémamegoldó képességem is nagyon sokat fejlődött. A megszerzett tudásért, a gondolkodás megtanulásáért tanáraimnak életem végéig hálás leszek. Egyben nagy büszkeséggel tölt el, hogy a Debreceni Egyetem hallgatója lehettem.

A Mikszáth Gyógyszertár sajátossága, hogy a Klinikák közelében van, ezért az elmúlt 18 év gyógyszerészi szolgálat alatt megtanultam, hogy gyógyszerértékesítőként kreatívnak kell lennem, hogy az egyedi igényekre innovatív megoldásokkal tudjak válaszolni. Nekem a hivatásom egyben a hobbim is. Büszke vagyok arra, hogy



gyógyszerészként sokat segíthetek a beteg embereknek. A munkámban számomra ez az elsődleges motiváció.

Az elmúlt 15 év során a Mikszáth Gyógyszertárban (1088 Budapest Mikszáth Kálmán tér 4.) gyógyszerész és gyógyszerértékesítő kollégáimmal közel 200 új magisztrális előíratot fejlesztettünk. Az újonnan bevezetett hatóanyagokat, és gyógyszertechnológiai eljárásokat az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet valamennyi esetben engedélyezte, jóváhagyta. Az új hatóanyagok pozitív listára kerültek. Az új hatóanyagokat a Nemzeti

Egészségbiztosítási Alapkezelő közfinanszírozásban részesítette (normatív támogatás, közgyógyellátás).

Ezen új gyógyszerek hiánypótlóak számos betegség kezelésének indikációjában. A magisztrális gyógyszereinket valamennyi esetben kisszámú betegpopulációk gyógyítására alkalmazzuk és retrospektív módon minden esetben nyomon követjük a gyógyszerek hatékonyságát, esetleges mellékhatásait. Ezen új gyógyszerek expediálását pedig kizárólag orvosi vény ellenében végezzük. A gyógyszerek fejlesztései minden esetben a jelenleg is hatályos szakmai irányelvek szerint történnek. A nemzetközileg is elfogadott klinikai evidenciák változását nyomon követjük és megtesszük a szükséges változtatásokat.

2. A magisztrális gyógyszerkészítményeink az orvostudomány alábbi tudományterületein egészítik ki a folyamatos és biztonságos gyógyszerellátást: szemészet, gyermekgyógyászat, hepatológia, gasztroenterológia, infektológia, nephrológia, bőrgyógyászat, neurológia, urológia.

A magisztrális gyógyszerkészítés során mindig nagy hangsúlyt fektetünk a minőségbiztosításra. Hiszen legyen csak egy betegről is szó, az expediált gyógyszernek tökéletesnek kell lennie.

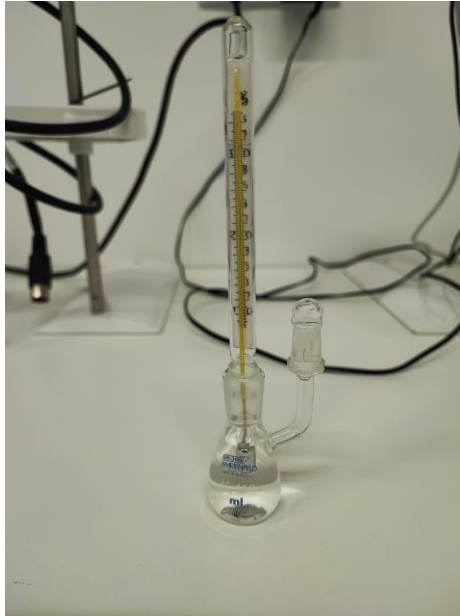
Az alábbiakban ismertetem azon új jelentősebb innovatív gyógyszer technológiai eljárásainkat és újszerű minőségbiztosítási rendszerünk elemeit, melyeket könnyen lehetne integrálni hosszabb távon más gyógyszertárakban:

#### **a) Piknométer használata a gyógyszerészeti gyakorlatban:**

A piknométer lombikhoz hasonló, hasas, szűk nyakú üvegedény. A nyílása csiszolatos kapilláriszsal zárható, amelyen egy körbefutó, csiszolt jel a folyadékszint pontos beállíthatóságát biztosítja. **Pontos sűrűségmeghatározásra használják.**

A piknométert először száraz állapotban megméri analitikai mérlegen, majd megtöltik desztillált vízzel és elvégzik az oldalcsövön keresztül a jelre állítást. Található a piknométerben egy hőmérő, melynek segítségével ellenőrzik a víz pontos hőmérsékletét és táblázatból kiolvassák a víz pontos sűrűségét. Ezután a desztillált vízzel megtöltött piknométert is leméri analitikai mérlegen. Ezen adatok ismeretében kiszámítható a piknométer pontos térfogata.

Ezt követően az ismeretlen sűrűségű oldattal töltik meg a piknométert s a fent említett jelre állítást és tömegmérést szintén elvégzik. Az oldat sűrűsége a mért tömeg és a piknométer számított térfogatának hányadosaként kapható meg.



### **Piknométer a gyógyszerertári használatban**

A fentnevezett eszközt használjuk a sűrűség meghatározására a szirup faktor helyett a Mikszáth Gyógyszerárban valamennyi bevételre szánt szirupot vagy viszkozitásnövelőt tartalmazó magisztrális gyógyszerkészítmény esetében.

A szirupfaktor használata (1,3x) szakmaiatlan és a pontatlansága egy szűk terápiásspektrummal rendelkező magisztrális gyógyszer esetében nem megengedhető. A gyermekgyógyszerek dózisének meghatározása szirupfaktoral akár komoly veszélyekkel is járhat pl.: kilökődésgátló szirup, methotrexat szirup stb.

#### **b) A magisztrális gyógyszer hatóanyagának kvantitatív meghatározása vezetőképesség méréssel:**

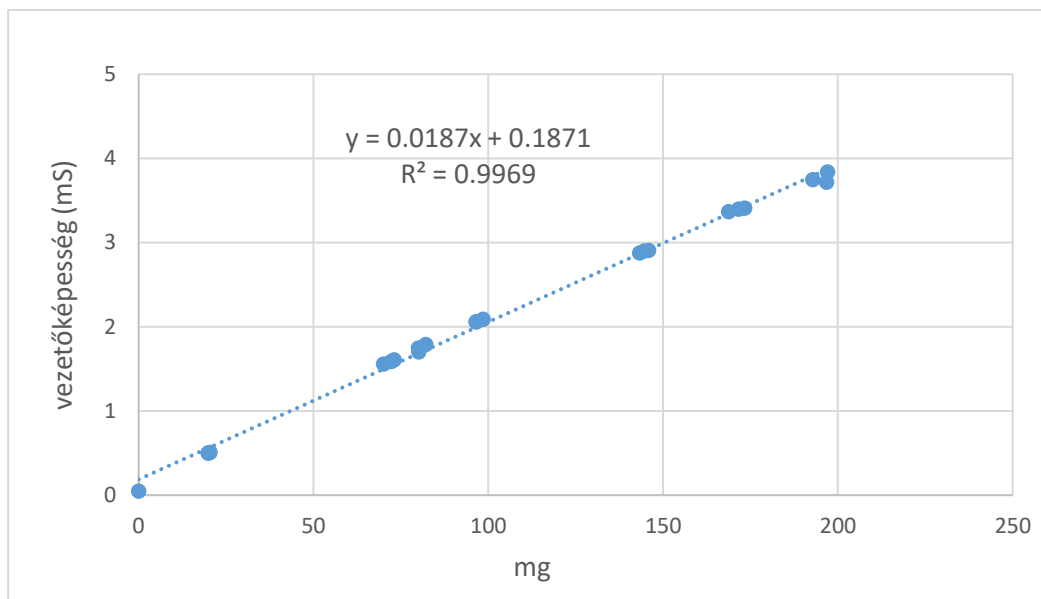
A magisztrálisan előállított, az oldatok vezetőképességét befolyásoló hatóanyagú kapszula (pl.: 120 mg Cink-acetát dihidrát kapszula (PhHg VIII.) – Wilson kór terápiája) kvantitatív meghatározásához cink kalibrációs görbét vettünk fel elektromos vezetőképességmérő segítségével (Radelkis Kft., Budapest, Magyarország). A vezetőképesség mérése előtt analitikai mérlegen lemért, ismert mennyiségű cink-acetátot 100 ml aqua purificata-ban (PhHg VIII.) oldottunk fel. A kalibrációs minták

(n=7; 3 paralel vizsgálat) koncentráció tartománya 20-200 mg/100 ml között volt. Ezt követően az analitikai mérlegen lemért cink-acetát kapszulákat (n=10) feloldottuk aqua purificata-ban (PhHg VIII.) (100 ml), majd megmértük a vezetőképességét, és a kalibrációs görbe segítségével kiszámítottuk a kapszulák abszolút cink-acetát tartalmát. A kapszulák segédanyagainak hozzájárulása az oldat vezetőképességéhez elhanyagolható volt. Erről külön vizsgálatban győződünk meg.

A fent ismertetett műszeres kvantitatív analitikai vizsgálatot valamennyi vezetőképességet befolyásoló magisztrális gyógyszerüknél elvégezzük, ahol kifejezett követelmény a homogén hatóanyag eloszlás (Pl.: Capsula Natrii hydrogenocarbonas, Capsula natrii chlorati stb.).



**Konduktométer használata műszeres analitikai vizsgálatokhoz**



**A Cink-acetát kapszulák hatóanyag mennyiségének meghatározásához szükséges kalibrációs egyenes (25 °C)**

**c) A magisztrális gyógyszer hatóanyag-felszabadulási kinetikájának meghatározása vezetőképesség méréssel:**

A cink-acetát kapszulák hatóanyag-felszabadulási kinetikáját szintén vezetőképesség méréssel határoztuk meg. A kapszulák in vitro kioldódási profilját egy USP 2. kioldódásvizsgáló készülékkel (forgólapátos módszer) vizsgáltuk. A kapszulák kioldódásának vizsgálatát 10-10 párhuzamos méréssel végeztük 500 ml tisztított vízben, 37 °C-on és 100 rpm fordulatszámom mind az 50 mg Cink, mind pedig a 25 mg Cink hatóanyag tartalmú kapszulák esetében.

**d) Retrospektív vizsgálat- a páciensek utókövetése**

A betegek gyógyszerészi gondozása nem fejeződik be a gyógyszerek expediálásával. A folyamatos és biztonságos gyógyszerellátás szerves része a betegek gyógyszeres terápiájának utókövetése, a gyógyszerek hatékonyságának nyomonkövetése, az esetleges mellékhatások jelentése az OGYÉI felé, amely jogszabályi kötelezettségünk is.

Úgy gondolom, hogy a fenti feladatok a gyógyszertár laboratóriumában elkészített magisztrális gyógyszerek esetében még hangsúlyosabbak. Ezért az általunk fejlesztett és engedélyezett Cink-acetát kapszulák (Wilson kór terápiája), Bismut-citrát kapszulák (*Helicobacter pylori* II. vonalbeli terápiája) hatékonyságát retrospektív módon megvizsgáltuk.

**A Cink készítményeink eredményességét Wilson kórban (réz anyagcserezavar) szenvedő betegek szérum réz szintjére az alábbiakban foglalom össze:**

**Az alábbi indikációkban alkalmaztuk a Cink terápiát:**

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. Újabb első kezelésként is adják (n=10)

1. Kelátképző kezelésről cink fenntartókezelésre történő átálláskor 2 hétig párhuzamos terápiát alkalmaztak, ugyanis ennyi időre van szükség, hogy a cinkkezelés maximális metallothionein indukciót és teljes rézabszorpció-gátlást idézzen elő. A kelátképző kezelés és a cink alkalmazása között legalább egy órának el kellett telnie. Fontos volt, hogy ezen párhuzamos kezelés után a kelátképző elhagyásra kerüljön, illetve a cink kezelés mellett más kelátképzőt és nagy dózisú cink-et tartalmazó készítményt a beteg már ne szedjen. Eredményeink alapján a Cink kapszulával biztosított fenntartó kezelés sikeres volt. A beteg vérszérum réz koncentrációja egyensúlyban maradt.
2. A páciensek egy részénél (n=28) az alábbi okok miatt a D-penicillamin (DPA) kezelést módosították cink-acetát kapszulára:
  1. DPA mellett progresszió
  2. DPA indukálta kreatinin szint emelkedés
  3. DPA indukálta thrombocytopenia (gyakori mellékhatás)
  4. DPA indukálta albuminuria
  5. Várandóosság

A kelátképző hatástalansága vagy intolerancia esetén (n=28) a betegek laborértékei rendeződtek. Neurológiai tünetek javultak, majd megszűntek (tremor, rigor, járásbizonytalanság). Kreatinin szint javult. Thrombocytopenia megszűnt. Albuminuria megszűnt. Betegek tünetmentessé váltak, a vérszérum réz koncentrációja rendeződött.

3. A tünetmentes betegeknél (n=22) fenntartó terápiaként alkalmazott cinkkezelés is sikeresnek bizonyult, tartani tudtuk a réz egyensúlyt.
4. Az első kezelésként alkalmazott cink-acetát kapszula is hatékony terápiát képviselt, mert a betegek szubjektíven jobban érezték magukat. Neurológiai tüneteik fokozatosan javultak (tremor, rigor, járásbizonytalanság). Haemolysis-

ük javult, majd megszűnt. Általános állapotuk javult. Végül a betegek tünetmentessé váltak, réz anyagcseréjük egyensúlyba került.

### **A Bismut-citrát (PhHgVIII.) készítményünk eredményességét a *Helicobacter pylori* II. vonalbeli eradikációs terápiájában az alábbiakban fogalom össze:**

Munkánknak köszönhetően a betegek számára elérhetővé vált a magas clarithromycin rezisztencia miatt felértékelődött bizmut alapú négyes terápia, amely a nemzetközi irányelvek szerint az egyik legkorszerűbb gyógyszeres kezelést jelenti.

Célunk volt, hogy retrospektív módon megvizsgáljuk az újonnan fejlesztett készítmény klinikumban betöltött hatékonyságát, terápiás eredményességét.

Közel négy év alatt 140 beteg kapta a „bizmut alapú négyes kombinációt” (2x emelt dózisú PPI, 4x 120mg bizmut só, 3x 500mg metronidazol, 4x 500mg tetracyclin). A betegek gondozásában 42 kezelőorvos vett részt, az alábbi protokoll szerint:

A *Helicobacter pylori* eradikáció előtt az infekció meglétét szövettani vizsgálattal vagy Urea kilégzési teszttel (UBT) igazolták. Az eradikáció sikerének ellenőrzésére minden esetben UBT tesztet végeztek az eradikáció után 6 héttel. A teszt előtt két héttel a savcsökkentő kezelést leállították.

A „bizmut alapú négyes kombinációt” minden esetben az egyszer vagy többször eredménytelen „klasszikus” eradikációt (2x PPI, 2x500 mg clarithromycin, 2x1000 mg amoxicillin vagy 2x500 mg metronidazol) követően alkalmaztuk. Első vonalbeli kezelésként egyszer sem került felhasználásra.

A „klasszikus” eradikációt (2x PPI, 2x500 mg clarithromycin, 2x1000 mg amoxicillin vagy 2x500 mg metronidazol) összesen 564 betegnél alkalmaztuk, amely mindössze az esetek 45%-ban volt eredményes. Az egyszeri vagy többszöri sikertelen terápiaiban részesült betegek egy része (140 beteg) vállalta a második vonalbeli kezelést.

A 140 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: 124 beteg. Férfi-nő arány 40% - 60%.

Átlagéletkoruk: 53 év.

**7 napos terápiaiban részesült:** 90 fő, melyből 50 beteg esetében volt sikeres a kezelés és 40 beteg esetében sikertelen. Ez 55,5 % eredményességet mutat. Érdekes, 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:** 28 fő, melyből 1 beteg kivételével, tehát 27 főnél volt negatív a terápia után az UBT teszt. Ez 96,4 %-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. A mellékhatások az alábbiak voltak: hasmenés (leggyakoribb, elsődlegesen az alkalmazott antibiotikumok okozzák), gyomorégés, görcsös gyomortáji fájdalom.

Összefoglalva tehát, megállapítható az eddigi eredményeink alapján, hogy a Mikszáth Gyógyszertárban kivitelezett magisztrális gyógyszerfejlesztéssel számos esetben sikerült megoldani és teljessé tenni a betegek folyamatos és biztonságos gyógyszerellátását. Mindezt oly módon, hogy az Egészségügyi Szakmai Kollégium állásfoglalásával összhangban, a szakma szabályainak, illetve a hatóság szigorú követelményeinek (OGYÉI) minden esetben, maradéktalanul megfeleljünk.



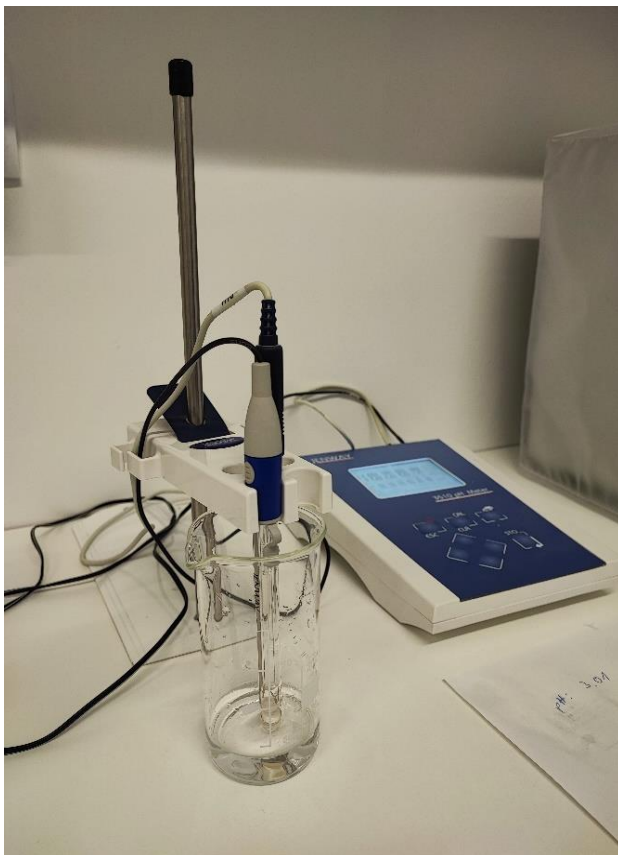
**Kézi kapszulázógép vibrációs asztallal és „00” méretű elkészített kemény zselatin kapszulák**



ozmométer (Gonotec Osmomat 3000) segítségével titráljuk a szemcseppet (280-310 mOsm/l), hogy alkalmazása ne okozzon csípő, szúró érzést. A megfelelő viszkozitás beállítása (1-10 mPa\*s) pedig a penetrancia szempontjából lehet meghatározó, melyet viszkoziméter (STS-2011L rotációs viszkoziméter) segítségével biztosítunk.

A szuszpenziós szemcseppek részecskeméret meghatározásához pedig tárgymikrométert használunk Euromex BScope BS-1152-EPL binokuláris mikroszkóppal, amely mikrométeres okulárral van felszerelve. A PhHgVIII. szerinti célérték: 5-30  $\mu\text{m}$ .

A kémhatás tekintetében pedig a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv szerinti pH 6,0-8,5 érték az irányadó, melyet a Jenway 3510 pH-mérővel ellenőrizzük.



**Magisztrális gyógyszerek pH ellenőrzése**



**Ozmométer mérés közben**



### **Szuszpenziós szemcseppek részecskeméret ellenőrzése**

#### **g) Az intravezikális oldatkészítés gyakorlata (húgyhólyag instillációhoz):**

Kismedencei daganatok miatt végzett radio- és kemoterápia húgyhólyag szövődményeinek kezelése céljából. OGYÉI engedély szám: OGYÉI/24965-2/2023

Számos kismedencei tumor (méhnyak és méhtest, petefészek, húgyhólyag, prosztata, végbél) kuratív vagy műtét utáni adjuváns radio- és kemoterápiája vagy onkológiai immunterápia során sérül a húgyhólyag és a húgycső nyálkahártyájának felszínén lévő, védő szerepet betöltő glükózaminoglikán (GAG) nyák rétegének barrier funkciója. Emiatt a vizelet maró, szövet-irritáló hatása az intersticiális cystitishoz hasonló tüneteket eredményezhet: igen kifejezett fájdalmakat, gyakori vizelést és sok esetben véres vizeletet is. E szövődmények kezelése megegyezik az intersticiális cystitis kezelésével, mivel a GAG réteg regenerációja ezen esetekben is oki terápiának tekinthető. Számos szakirodalmi adat támasztja alá a radioterápia után a hólyagpanaszok kezelésében a hyaluronsav, illetve a chondroitin-szulfát oldatok hólyagba adásának pozitív hatását.

A radioterápia és a szisztémás kemo- vagy immunoterápia után jelentkező kifejezett hólyagtáji panaszokkal járó szövődmények szakszerű ellátása világszerte nem megoldott.

A szakirodalmi adatok és a saját tapasztalataink alapján megállapítható, hogy az onkológiai kezelések szövődményeként fellépő GAG réteg elégtelenségéből származó kínzó tünetek eredményesen kezelhetők lokális intravesicalis kezeléssel, a **GAG réteget regeneráló oldatok hólyagba fecskendezésével**, instillációjával. A betegek döntő többsége már a második-harmadik kezelés után a panaszok mérséklődését észleli, a véres vizelet egyre ritkábban, kisebb mértékben jelentkezik, majd a negyedik-ötödik kezelés után sok esetben akár teljes panaszmentesség is elérhető. A radioterápia utáni esetekben feltétlenül szükség van egyre ritkábban adott **fenntartó installációs kezelésekre** is, mivel a szövetek sugárkárosodása tartósan fennálló állapot. Kemoterápiás kezelést követő panaszok kezelésénél a panaszmentesség elérése után megkísérelhető a kezelés leállítása és csak a panaszok kiújulása esetén szükséges fenntartó kezelést kezdeni.

Az onkológiai kezelés következtében kialakult hólyagnyálkahártya-sérülés diagnosztizálása a részletes **anamnézis** felvételén túl ezen kezeléseket követően fellépő jellegzetes **tünetek** és a GAG réteg barrier funkciójának állapotát vizsgáló speciális két napos vizelési naplón alapuló **GAG-réteg integritási teszt** elvégzése alapján lehetséges. Dr. Lovász Sándor által kifejlesztett teszt teljesen noninvazív és kvantitatív eredményt ad, így a kezelés eredményességének objektív mérésére, tartós utókövetésre, a beteg állapotának monitorozására alkalmas. A teszt rendszeres alkalmazásával cisztoszkópos vizsgálat elvégzésére a legtöbb esetben nincs is szükség, mivel ez a húgycsősérülés, illetve a hólyagnyak és a hátsó húgycső vérzésének veszélyével fenyeget, és a diagnózis enélkül is egyértelmű. Szükséges azonban a **vizelet bakteriológiai vizsgálata**, mert sok esetben a beteg a radio- és a kemoterápia után a súlyos szövődmények miatt (haematuria, vizeletretenció) katétert visel. Ilyen esetekben legtöbbször iatrogén infekció, bakteriális fertőzés igazolható, ami a tüneteket súlyosbítja. Ezért a lokális kezelés megkezdése előtt, vagy azzal párhuzamosan célzott antibiotikum kezelésre is szükség lehet.

Az **onkoterápia utáni szövődmények** a megjelenésük ideje alapján lehetnek korai (már a kezeléseket alatt, vagy közvetlenül után fellépő) vagy késői (az onkológiai kezelés befejezése után néhány hónappal vagy akár 1-2 évvel jelentkező) komplikációk. A

megjelenésük idejétől függetlenül a szövődmények lehetnek enyhék vagy mérsékelték és igen súlyosak.

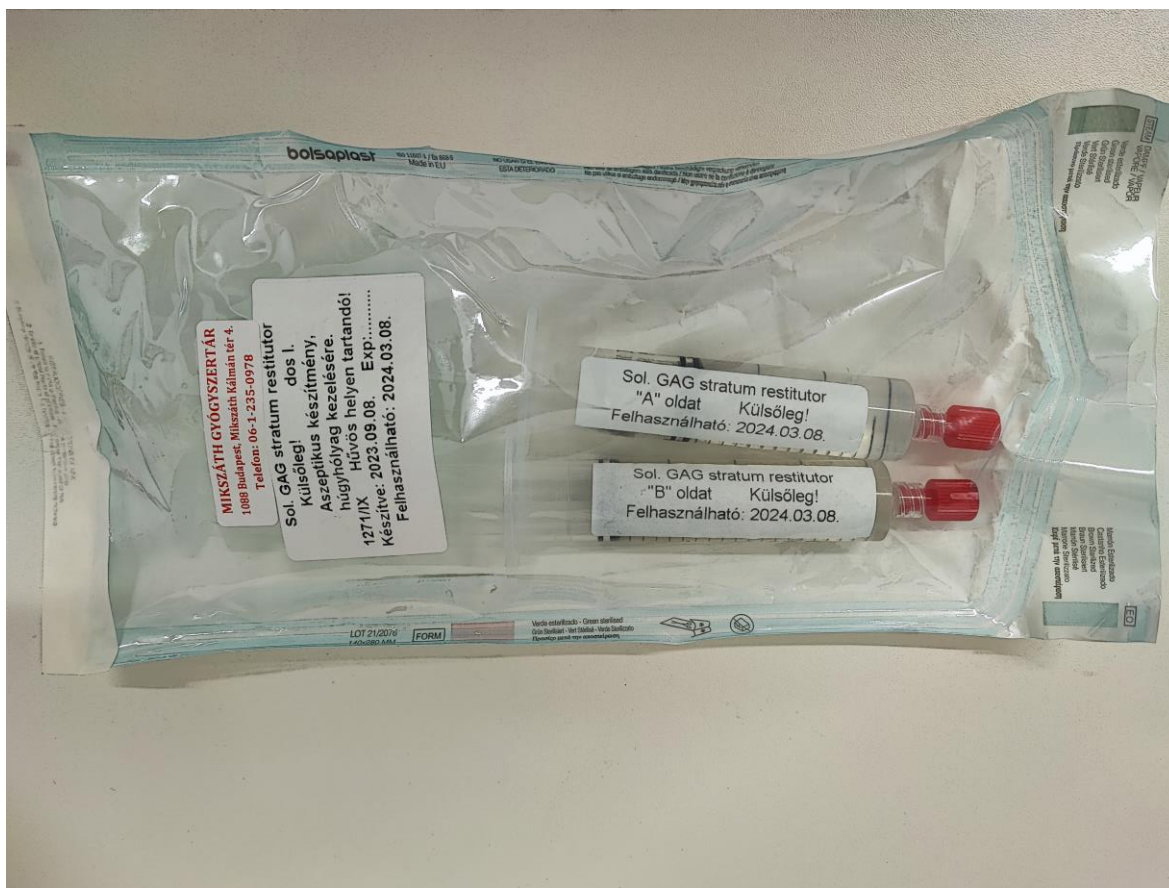
Az **enyhe vagy mérsékelt szövődmények** a gyakoribb vizeleti ingerek, hólyag- és húgycsőfájdalmak, parancsoló (urge-jellegű) vizeleti ingerek, időnként mérsékelt, spontán megszűnő makroszkópos vérvizelés, vizelet inkontinencia. Ezt a szövődmény típust lehet eredményesen kezelni a GAG-réteg regeneráló gyógyszeroldat instillációjával, ambuláns betegellátás formájában.

A **súlyos szövődmények** számító, súlyos fokú vagy hosszan tartó, nehezen megszüntethető makroszkópos vérvizelés, hólyagtamponád és teljes vizelet-elakadás akut életveszélyes állapotot eredményez, ami azonnali fekvőbeteg ellátást igényel, katéteres véralvadék-evakuálást, sürgős műtéti vérzéscsillapítást (transurethralis electrocoagulatio) és szoros megfigyelést, gyakran transzfúzió adását is. Ezért ilyen esetekben az ambuláns betegellátás nem jön szóba, a beteget már a tünetei alapján rögtön fekvőbeteg-ellátásba irányítjuk.

Az instillációt az interstitialis cystitis kezelésében már jól bevált gyógyszeroldattal végezzük, melyet a Mikszáth Gyógyszertár (1088 Budapest, Mikszáth Kálmán tér 4.) készít el és előretöltött fecskendőkben expedálja orvosi vény ellenében individuálisan készített magisztrális gyógyszerként. A hólyagfeltöltést minden esetben két lépésben alkalmazzák: az első fecskendő (A oldat) 2%-os **Lidocain (Lidocaini hidrokloridum, Ph.Hg. VIII.)** helyi érzéstelenítőt és gyulladáscsökkentő **szteroid (Dexa-Ratiopharm)** oldatot tartalmaz. A Lidocain azt a célt szolgálja, hogy a második adagban beadásra kerülő GAG réteg komponenseket a beteg hosszabb időn át a hólyagban tudja tartani s ezáltal a kezelés hatékonysága fokozható. A Lidocainnak és a szteroidnak (dexamethason) a sérült nyálkahártya területekhez történő kötődése három-négy perc alatt megtörténik, s ezt követi a főbb GAG-réteg komponenseket (**heparint, hyaluronsavat és chondroitin szulfátot**) tartalmazó B oldat befecskendezése a húgycsőn keresztül az előzővel megegyező módon. A hólyagirritáció megelőzése céljából az egyébként jelentősen savas pH-jú oldatot a gyógyszertárban NaOH oldattal (Ph.Hg. VIII.) titráljuk 7-7,4 közötti értékre. Az ozmolalitást 280-310 mOsm/l értékre titráljuk. Célunk a biokompatibilitás elérése, a teljes fájdalommentesség.

**A oldat mért paraméterei:** pH: 7,30, Ozmolaritás: 296 mOsm/l

**B oldat mért paraméterei:** pH: 7,38, Ozmolaritás: 299 mOsm/l



### Intravezikális oldat húgyhólyag instillációhoz

Amennyiben a beteg panaszai között a véres vizelet dominál, vagy jelenleg is véres a vizelete, akkor a B oldatból mellőzzük a heparin (Heparibene Na) beadását.

A betegellátás integráns, kiemelkedően fontos részét képezi a **tartós utókövetés, monitorozás**. Ennek célja a kezelés eredményességének pontos, objektív dokumentálása, amely alapja a későbbi tudományos feldolgozásnak. Az utókövetés eszközei: A nemzetközileg validált és kiterjedten használt O'Leary-Sant kérdőív és a Dorfman fájdalom-sürgősség-frekvencia (PUF) kérdőív, valamint a fájdalom pontosabb mérésére a vizuális analóg skálánál érzékenyebb kombinált fájdalom kérdőív és a két napos vizelési naplón alapuló GAG-réteg integritási teszt. Ezek adatait a betegek rendszeres időközönként feltöltik egy erre a célra fejlesztett adatgyűjtő honlapra.

### **Várható esetszámok:**

Jelenleg Magyarországon mintegy 20 000 kismedencei radioterápia történik évente. A kismedencei tumorok radioterápiája utáni szövődmények az irodalmi adatok alapján 5-10 százalékban várhatók, bár valószínűleg itt is jelentős alul-diagnosztizáltság áll fenn, mint az interstitialis cystitis esetében is. A szisztémás kemoterápiás kezeléseket utáni hólyagszövődményekre vonatkozó szakirodalmi adatokat nem találtunk, de tény, hogy gyakran előfordulnak, s számuk a tartósabb, nagy dózisok esetén, vagy ismételt kezeléseket után számottevő lehet. A potenciális betegek száma évi több tízezerre tehető.

### **A kezelésben bevezetett újdonságok, újítások, melyek a Mikszáth Gyógyszertárban történtek:**

- Az optimalizált GAG-réteg regeneráló koktél, amely valamennyi fontos GAG-réteg komponenst tartalmaz. Biokompatibilis, így a legkevésbé irritatív. A koktélt két előretöltött fecskendőben, sterilén készíti a Mikszáth Gyógyszertár (1088 Budapest, Mikszáth Kálmán tér 4.).
- A GAG-réteg sérülésének következtében a húgyhólyagnak csökken a barrier funkciója, megnő az átérésztése a vizeletben lévő sók, savak, bomlástermékek és egyéb kémiai ingerlő anyagok számára. Ezt a fájdalmakat eredményező irritáló hatást tudjuk csökkenteni a vizelet pH-jának 7-7,2 közeli szintre hozásával, amit egy káliummentes citrátos kapszula magisztrális készítménnyel tudunk elérni. Az orvosi vényen rendelt gyógyszert a Mikszáth Gyógyszertár állítja elő.

#### **h) Kemény hipromellóz kapszula használata a gyógyszerári gyakorlatban:**

„...A FoNo VIII. a porösszetételek kemény kapszulába töltött formában történő gyógyszerári elkészítését engedélyezi, amelynek anyaga lehet zselatin vagy használhatók még pl. hipromellózból készült keménykapszulák is....” (6/2018. számú közlemény)

Az olyan esetekben, amikor a hatóanyag nemkívánt gyomorirritációt, vagy más gyomrot közvetlenül érintő mellékhatást válthat ki, akkor célszerű hipromellóz (PhHgVIII.) felhasználásával készült kemény kapszulákat alkalmazni. A hipromellóz alapú kemény kapszulákkal delayed release (DRcaps®), azaz késleltetett hatóanyag kioldódást tudunk elérni. A Nátrium vesztő vesebetegeknek, a Nátrium pótlás céljából, a hyponatraemia elkerülése érdekében kimondottan hasznos lehet.

Retrospektív módon megvizsgáltuk a kemény zselatin kapszulába töltött Natrium chlorid (n=155) és a kemény hipromellóz kapszulába töltött Natrium chlorid mellékhatás profilját (n=183).

Eredményeink egyértelműen alátámasztják, hogy a kemény hipromellóz kapszulába töltött Natrium chlorid a késleltetett hatóanyag kioldódásnak köszönhetően nem okoz gyomorirritációt. Míg a hagyományos kemény zselatin kapszulába töltött Natrium chlorid gyomorirritációt, sokszor hányingert, hányást okoz.

Ugyanez a helyzet a **Capsulae natrii hydrogencarbonici 0,10 g esetében is**. Ahol szintén a delayed release kemény kapszula használata az irányadó. A készítmény indikációja: hólyagfájdalom szindróma kiegészítő terápiája.

A **Capsulae natrii hydrogencarbonici magisztrális készítményünkkel** a sérült húgyhólyag falának tartós fájdalmat és folyamatos vizelet inger okozó savas vizelet kémhatását tudjuk növelni. Ugyanis a semleges kémhatású vizelet nem okoz fájdalmat. A vizelet kémhatását a szódabikarbóna hatékonyabban tudja növelni, ha a gyomor sósav tartalma nem közömbösíti vízzé és széndioxiddá, ezért kiemelten fontos a delayed release kemény kapszula használata, amely lehetővé teszi, hogy a készítmény hatóanyaga a vékonybél traktusban szabaduljon fel. Cél: pH 7-7,2 közötti érték.



**Személyre szabott terápiák a Mikszáth Gyógyszertárban**

**i) Az intranasalis Mucosal Atomisation Device (MAD Nasal) gyógyszerporlasztó alkalmazása az epilepsziás betegek prehospitális terápiájában**

Az epilepsziás betegek rohamoldása azonnali ellátást igényel, ahol alapvető elvárás a gyors hatású, könnyen adagolható és magas hatékonyságot mutató antiepilepticum használata. Ezért célul tűztük ki, hogy a Magyar Epilepszia Liga kérésének eleget téve a Mikszáth Gyógyszertárban egy igazoltan hatékony, korszerűbb, a fenti elvárásoknak megfelelő, szociálisan is elfogadható és Dravet-szindrómában is effektív új készítményt fejlesszünk az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet jóváhagyása után (OGYÉI/20691-2/2019).

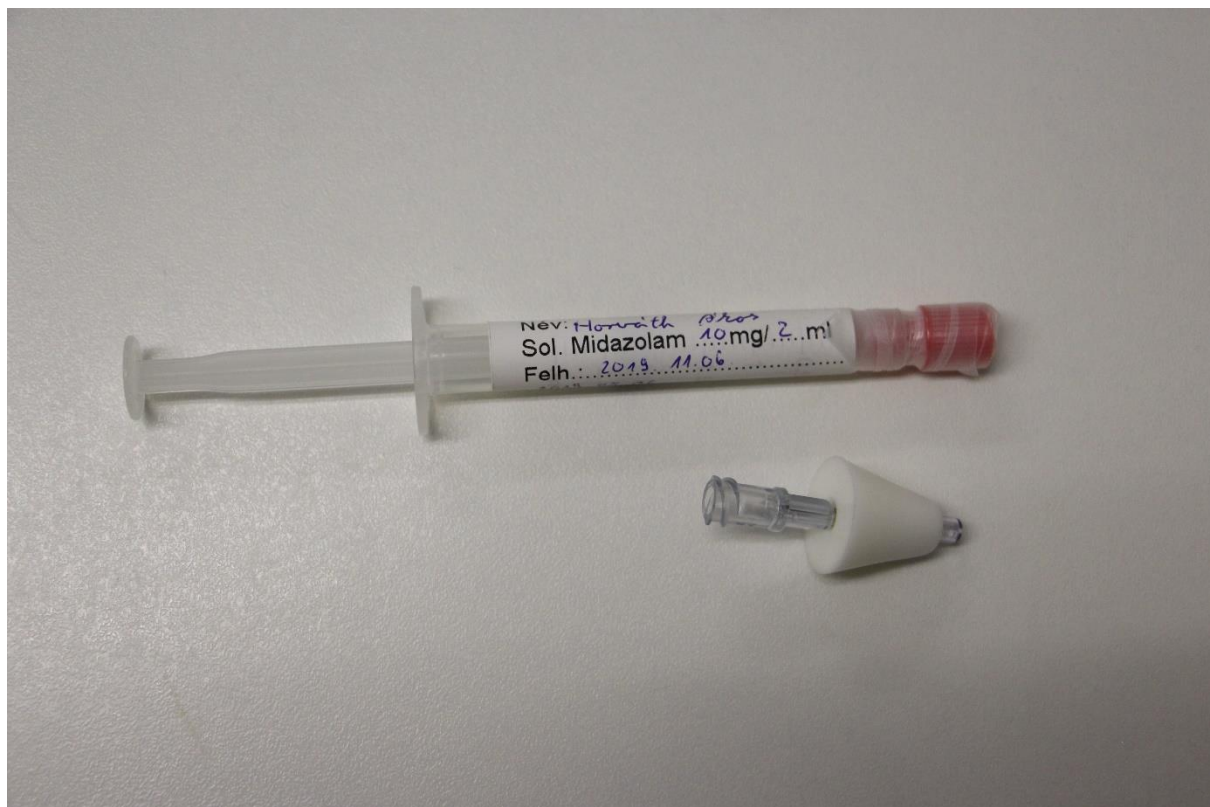
Választásunk a midazolam oldatra esett, mely felszívódik buccalisan és nasalisán adva, hatását 5 percen belül kifejti. A midazolam nem a feszültségfüggő Na<sup>+</sup> csatornákon keresztül fejti ki a hatását, kizárólag GABA A-receptor agonista, feltehetően ezért hatékonyabb Dravet szindrómában is.

A steril Dormicum 5 mg/ml injekció adja a készítmény alapját, az ebből nyert midazolam oldatot osztjuk aseptikus körülmények között, steril eszközök felhasználásával, lamináris áramlású bokszban a testsúly alapján individuális egyszeri dózisokra (0,2 mg/ttkg) steril digitális pipetta segítségével. A Dormicum injekció status epilepticus rohamoldásra való használata off-label alkalmazásnak minősül, melyet az OGYÉI engedélyezett.

A nasalis beadás legnagyobb előnye, hogy sürgős esetben vénás kapcsolat hiányában is lehetőség nyílik könnyen elsajátítható módon a görcsgátló gyógyszerek gyors szisztémás keringésbe juttatására.

A nasalis oldatot, az OGYÉI kérésére, Becton-Dickinson gyártmányú menetes kónuszú polypropilén fecskendőbe szereljük ki. A fecskendőt egy kombi zárókónusszal zárjuk le légmentesen, amely könnyen eltávolítható.

Az intranasalis beadású készítmény esetében, a kombi zárókónusszal lezárt fecskendő mellé, az erre a célra fejlesztett Mucosal Atomisation Device (MAD) gyógyszerporlasztó feltétet helyezünk. Ez az eszköz bármilyen pozícióból képes a fecskendőben lévő oldatot 30-100 mikron nagyságú részecskévé porlasztani. A porlasztott oldat az orrnyálkahártyáról azonnal felszívódik. A beadás módja: orrlyukanként 0,5-0,5 ml-t injektálnak felváltva, míg a teljes mennyiség felhasználásra nem kerül.



j)

### 1. ábra-Sol. Midazolam cum MAD nasal

Minden egyes fecskendő betegre szabott szignatúrát kap, amely az alábbi információkat tartalmazza:

beteg neve, életkora, gyógyszer neve, koncentrációja, lejáratí ideje (6 hónap).

A Mikszáth Gyógyszertárban nagy hangsúlyt fektetünk a gyógyszerészi gondozásra. A készítmény expediálása során kiemelten fontosnak tartjuk a betegbiztonságot és a betegedukációt, ezért egy minta MAD nasal-al ellátott fecskendőn mutatjuk be a gyógyszer helyes alkalmazását a gyógyszerelést végző hozzátartozóknak.

Az OGYÉI engedély (OGYÉI/20691-2/2019) megszerzése óta, az újonnan fejlesztett készítményünket a szombathelyi és a kaposvári gyermekkórházak, Budapesten pedig a Bethesda Gyermekkórház és a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet szakorvosai rendelik az epilepsziás gyermekek számára. Néhány hónap alatt több, mint 135 gyermek részére készítettünk magisztrálisan, eddig még nem használt antiepilepticumot. A kezelőorvosok és a szülők is egyöntetűen pozitív véleménnyel vannak a készítményt illetően. A visszajelzések alapján az általunk kitűzött célok és elvárások a gyógyszerrel kapcsolatban minden szempontból maradéktalanul teljesültek. A készítmény beadása sokkal egyszerűbb és kényelmesebb is az egészségügyileg képzetlen hozzátartozóknak, a rectalisan adott diazepamhoz képest.

Mivel nem kell a rohamban szenvedőt levetkőztetni az alkalmazáshoz, mint a rectalis diazepam esetében, így a használata szociálisan elfogadható. A midazolam pedig effektív hatóanyagként bizonyult a Dravet-szindrómában is.

Összegzésként kijelenthetjük, hogy jelentős minőségi ugrást értünk el a terápia rezisztens epilepsziás betegek prehospitalis ellátásában az újonnan bevezetett, hatóság által is engedélyezett életmentő magisztrális gyógyszerünkkel. A rövid idő alatt szerzett tapasztalataink alapján egyértelműen bizonyított, hogy az új beadási mód hatékony és gyors rohamoldást biztosít.



**Sol. Midazolam cum MAD nasál készítése a Mikszáth Gyógyszertárban**

### ***Fusarium* okozta keratitis kezelése**

Cz. Cecília Nóra 27 éves nő, aki a kontaktlencsét csapvízben tárolta. Keratitis 2016. augusztusában kezdődött. A kontaktlencse tároló folyadékából *fusarium*, a szaruhártya kaparékából *acremonium kiliense* tenyésztett ki, mely amphotericin-B-re és voriconazolra rezisztens, natamycinra érzékeny volt. Konzervatív kezelés mellett a szaruhártya infiltrátum mérete lassú növekedést mutatott. Ekkor keresett meg Prof. Dr. Szentmáry Nóra (SEÁOK Szemklinika) kérve a natamycin hatóanyagú szemcsepp előállítását. Sajnos nem sikerült natamycin-t beszerezni. Ezért más megoldást kerestem. Az igen rangos amerikai folyóiratban, az Antimicrob. Agents Chemother.-ben megjelent In vitro comparison of efficacy of natamycin and silver nitrate against

ocular fungi (Yan Xu és munkatársai) cikk szerint az ezüst nitrát szemcsepp legalább olyan hatékony, mint a natamycin. Így elkészítettük az Oculogutta argenti nitrici magisztrális előíratot, amely kellő hatékonyságot mutatott a keratomycosis fertőzéssel szemben. A lokális kezelés, mely naponta ötszöri alkalmazást jelentett megállította a gombafonalak terjedését. A szaruhártya gyógyulási folyamata elindult, a cornean fiziológias hámosodás volt látható. A terápia eredményesnek bizonyult. Így elkerültük a gombafonalak elülső csarnokba törését követően a mintegy 50%-ban szükséges enucleatiót.

### **Oculogutta argenti nitrici**

Rp./

Argenti nitrici

centigrammata decem (g 0,10)

Kalii nitrici

centigrammata octo (g 0,08)

Aquae ad iniectabiliae

ad grammata decem (g 10,00)

Misce fiat oculogutta!

D.S.: az orvos utasítása szerint, naponta 5X

Külsőleg. Szemcsepp. Felbontástól számítva 2 hétig használható fel. Hűvös helyen tartandó. Használat előtt felrázandó.

#### **A készítmény steril!**

A készítmény előállításakor az ozmolaritást 300 mOsm/l értékre állítottuk be Kálium nitrát segítségével. A pH 7,00 volt. Érdekes megemlíteni, hogy a gyógyszerkönyv szerinti határértéken belüli, 285 mOsm/l értéken a szemcsepp erősen csípte, marta a beteg szemét. Ezért tovább emeltük kálium nitrát hozzáadásával 300 mOsm/l-re az ozmolaritást. Ezen értéken a szemészeti készítmény már nem okozott panaszt.



## **Centrális hypogonadismus terápiája**

Számos pubertás korban lévő fiú (n=23) centralis hypogonadismusban szenved. A choriogonadotropin az LH-hormon aktivitását pótolja, amely a tervezett fertilitás elindításához alapvető. LH-aktivitás nélkül nem tehető fertilissé a beteg. Ezért a kezelőorvossal az alábbi terápiát terveztük: heti 2x1500 NE choriogonadotropin-alpha subcutan injekció. Viszont ilyen koncentrációjú HCG gyári készítmény nem létezik, ezért a gyógyszerárban előállítottuk.

Az OGYÉI jóváhagyása (OGYÉI/45963-2/2017) után a subcutan injekciót az alábbi módon állítottuk elő:

Vertikális áramlású lamináris fülkében (légáram: 0,46 m/s), a gyógyszer készítőjét és a magisztrális készítményt is védve aszeptikus körülmények között steril eszközök felhasználásával történt 10 ml-es peremes üvegekbe a HCG 5 000 NE gyári készítmény individuális szétosztása. A készítmény előállítása során a sterilitás, illetve a szál-, részecskementesség biztosított. A steril peremes üvegeket steril gumidugóval és fémgűrűvel zárjuk. A gyógyszer beadása kizárólag bőr alá történik. Egy steril fiola 1500 NE choriogonadotropin-alpha hatóanyagot tartalmaz.

Az innovatív kezelésnek köszönhetően valamennyi esetben sikerült beindítani a fiziológiás hormontermelést, meggyógyítva ezáltal a betegeket.



**Előretöltött fecskendők a saját fejlesztésű, egyedi méretezésű faltkartonban**

3. A fent bemutatott eredményes, tudományosan alátámasztott újszerű gyakorlatok országosan is meghatározó szakmai és társadalmi jelentőséggel bírnak. A saját fejlesztésű gyógyszereinket folyamatosan állítjuk elő a Mikszáth Gyógyszertárban. A betegek pedig az ország minden pontjáról érkeznek a hiánypótló gyógyszerekért. A Mikszáth Gyógyszertár az egész országra kiterjedő ellátást biztosító egészségügyi intézmény. A jó gyakorlatunk újszerűségét bizonyítja az a tény is, hogy a fentnevezett valamennyi fejlesztés, innováció a Mikszáth Gyógyszertár laboratóriumában történt.

4. A díj elnyerésétől függetlenül továbbra is célom, hogy a hazai egyetemek gyógyszerésztudományi karain aktív oktatóként továbbadjam a hallgatóknak azt a gyakorlati tudást, tapasztalatot, gondolkodásmódot, amely hozzájárulhat a szakmai fejlődésükhöz.

Továbbá a díj elnyerésétől függetlenül is szeretném gyógyszerészként tovább szolgálni a magyar társadalmat. Célom, hogy további betegségekre akár új terápiás lehetőségeket fejlesszünk orvos kollégáimmal együtt, mert számomra ez a legnagyobb motiváció.



**A Mikszáth Gyógyszertár elhivatott csapata**

## Irodalomjegyzék:

1. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. McTague A, Martland T, Appleton R. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jan 10;1:CD001905. doi: 10.1002/14651858.CD001905.pub3
2. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Epilepsy Curr. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48
3. A Dravet-szindróma klinikai és genetikai diagnosztikájáról húsz esetünk kapcsán. Siegler Zs, Neuwirth M, Hegyi M, Paraicz É, Pálmafy B, Tegzes A, Barsi P, Karcagi V, Claes Lieve, De Jonghe P, Herczegfalvi Á, Fogarasi A; Ideggyógy Sz 2008;61(11-12):402-408
4. Healthcare Utilization Characteristics for Intranasal Midazolam Versus Rectal Diazepam. Nunley S, Glynn P, Rust S et al. J Child Neurol. 2018 Feb;33(2):158-163. doi:10.1177/0883073817744696
5. A hospital-based study on caregiver preferences on acute seizure rescue medications in pediatric patients with epilepsy: Intranasal midazolam versus rectal diazepam. Nunley S, Glynn P, Rust S et al. Epilepsy Behav. 2019 Jan 3;92:53-56. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.12.007.
6. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. Holsti M, Dudley N, Schunk J,. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010 Aug;164(8):747-53. doi:10.1001/archpediatrics
7. Intranasal therapies for acute seizures. Kälviäinen R Epilepsy Behav. 2015 Aug;49:303-6. doi: 10.1016/j.yebeh.
8. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Epilepsy Behav. 2015 Aug;49:325-36. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.030.
9. Canadian Urological Association Best Practice Report: Diagnosis and management of radiation-induced hemorrhagic cystitis. George Goucher, MD; Fred Saad, MD; Himu Lukka, MD; Anil Kapoor, MD. Can Urol Assoc J 2019;13(2):15-23

10. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical- and radiation-induced cystitis. A Thompson, A Adamson, A Bahl, et al. *Journal of Clinical Urology*, 2014, Vol 7(1) 25–35
11. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. M. L. Sommariva, S. D. Sandri, and V. Ceriani. *Minerva Urologica e Nefrologica*, vol. 62, no. 2, pp. 145–150, 2010.
12. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. Heather Payne, Andrew Adamson, Amit Bahl, et al. *BJU International* Volume 112, Issue 7, 885-897, 2013.
13. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study. M. Gacci, O. Saleh, C. Giannessi et al., *BMC Urology*, vol. 15, article 65, 2015.
14. The efficiency of hyaluronic acid in the management of radiation induced cystitis. RD Marcu, AD Spinu, D Mischianu et al. *FARMACIA*, 2019, Vol. 67, 1
15. Prophylactic vesical instillations with 0.2% chondroitin sulfate may reduce symptoms of acute radiation cystitis in patients undergoing radiotherapy for gynecological malignancies. Hazewinkel MH, Stalpers LJ, Dijkgraaf MG, Roovers JP. *Int Urogynecol J*. 2011;22:725–730.
16. Hyaluronic acid instillations for radiation induced cystitis show promising preliminary... complication. Treatment of chronic Radiation Cystitis with Hyaluronic Acid: A Case Series Langille G, Pugsley 2010 CUA Abstracts. *Can Urol Assoc J*, 4(3 suppl 1):S3-S94, 01 Jun 2010
17. Minimally invasive device for intravesical instillation by urological syringe adapter (MID-ii U.S.A.) for catheter-free instillation therapy of the bladder in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Lovasz S.: *Int. J. Urol.* Vol 26, Suppl 1, 57-60. 2019.
18. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate improve symptoms and quality of life in patients with late radiation tissue cystitis: an investigative pilot study. ML Sommariva, M Lazzeri, A Abrate et al. *European Journal of Inflammation* Vol. 12, no. 1, 177-185 (2014)

19. A Narrative Review on the Pathophysiology and Management for Radiation Cystitis. Browne C, Davis NF, Mac Craith E et al. *Advances in Urology*, 22 Dec 2015, 2015:346812
20. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME. *Eur Urol*, 51(6):1534-40
21. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: a five-year follow-up study. Pilar Ma. Samper Ots, Concha López Carrizosa, Aurora Rodríguez, Juan de Dios Sáez, José María Delgado, Manuel Martín de Miguel & Montserrat Vidal. *Clinical and Translational Oncology* volume 11, Article number: 828 (2009)
22. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. Liem X, Saad F, Delouya G. *Drugs*, 01 Sep 2015, 75(13):1471-1482
23. Intravesical Therapies for Radiation Cystitis. Konstantinos Giannitsas, Anastasios Athanasopoulos *Curr Urol* 2015 Dec;8(4):169-174.
24. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN, *Indian J Urol*, 26(2):159-166, 01 Apr 2010
25. Hyaluronic acid in the prevention of radiation-induced cystitis. Delgado JM, Samper P, Garrido J (2003) *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:752
26. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial. Nordling J, van Ophoven., *Arzneimittelforschung*. 2008;58:328–335.
27. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: a five-year follow-up study. Samper Ots PM, López Carrizosa C, Rodríguez A, et al. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:828–834.
28. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. *BJU Int*. 2
29. Vetléný E, Rácz G, A réz élettani funkciója, a rézfelhalmozódás és a rézhiány kóroktani szerepe. *Orv. Hetil*. 2020;161:1488–1496

30. Huster D, Wilson disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010;24:531–539
31. Coss P, Nucaro A et al. Prenatal diagnosis of Wilson's disease by analysis of DNA polymorphism. *N Engl J Med* 1992;416–25
32. Sohajda Z, Hódos M et al. Cornealis elváltozások Wilson-kórban. *Orv. Hetil.* 2019; 160:555–557
33. Weiss K.H, Thurik F et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with wilson disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:1028-1035
34. Ferenci P. Wilson Disease:Chelation Therapy: d-Penicillamine. Weiss k.H, Schilsky M szerk.Elsevier Inc. 2019;183-185
35. Brewer G.J, Dick R.D et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: Treatment during the pediatric years. *J. Lab. Clin. Med.* **2001**;137:191–198
36. Brewer, G.J, Johnson V et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: II. Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch. Neurol.* 1996;53:1017–1025
37. Wiggelinkhuizen M, Tilanus M.E.C et al. Systematic review: Clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 947–958
38. Barber R.G, Grenier Z.A et al. Copper toxicity is not just oxidative damage: Zinc systems and insight from wilson disease. *Biomedicines* 2021;9,
39. Leigh A Anderson; Sara L Hakojarvi; Stacey K Boudreaux Zinc Acetate Treatment in Wilson's Disease. *Ann. Pharmacother.* 1998;32:78–87
40. Angius A, Dessi V, Lovicu M, et al.: Early and severe neurological features in a Wilson disease patient compound heterozygous for two frameshift mutations. *Eur J Pediatr* 1998;157:128-9.
41. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, et al.: Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: Treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001;137:191-8.
42. Brewer GJ, Johnson V, Dick RD, et al.: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. II. Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 1996;53:1017-25.
43. Brewer GJ: Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *P.S.E.B.M.* 2000;223:39-46.
44. Cossu P, Pirastu M, Nucaro A, et al.: Prenatal diagnosis of Wilson's disease by analysis of DNA polymorphism. *N Engl J Med* 1992;327(1):57

45. Ferenci P: Wilson's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:416-25.
46. Firneisz G, Szalay F, Halasz P, Komoly S: Hypersomnia in Wilson's disease: an unusual symptom in an unusual case. *Acta Neurol Scand* 2000;101:286-288.
47. Firneisz G, Woller J, Ferenci P, Szalay F.: Postcremation diagnosis from an electric shaver *Lancet* 2001;358:34.
48. Harada M, Sakisaka S, Terada K. et al.: A mutation of the Wilson disease protein, ATP7B, is degraded in the proteasomes and forms protein aggregates. *Gastroenterology* 2001;120:967-974.
49. Kenney S, Cox DW: Wilson disease mutation database (<http://www.medgen.med.ualberta.html>), accessed March 10, 2001.
50. Orbán I, Balogh Zs.: A Wilson-kór reumatológiai vonatkozásairól egy eset kapcsán. *Magyar Rheumatológia* 2000;41:221-226.
51. Riordan SM, Williams R.: The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J Hepatol* 2001;34:165-171.
52. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I: The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987;317:209-13.
53. Shilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I.: Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994;19:583-587.
54. Szalay F, Lakatos P, Firneisz G, et al.: His1069Gln mutation in Hungarian Wilson's patients. *Hepatology* 1997;26(4):Pt.2.609
55. Mindelzung R, Elkin M, Scheinberg HI, Sternlieb I. Skeletal changes in Wilson's disease: a radiological study. *Radiology* 1970;94:127-132.
56. Aksoy M, Camli, N, Dincol, K, Erdem S, Akgun T. Osseous changes in Wilson's disease: a radiologic study of nine patients. *Radiology* 1972;102:505-509.
57. Menerey KA, Eider W, Brewer GJ, Braunstein EM, Schumacher HR, Fox I. The arthropathy of Wilson's disease: Clinical and pathologic features. *J Rheumatol* 1988; 15:331-337.
58. Malferteiner P, Selgrad M: *Helicobacter pylori* *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30:589-595.
59. Thomas F, Bialek B, Hensel R: Medical Use of Bismuth: the Two Sides of the Coin. *J Clin Toxicol* 2012; S3:004.

60. Megraud F, Coenen S, Versporten A.: Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013; 62:34-42.
61. Selgrad M, Meissel J, Bornschein J.: Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25:1257-1260.
62. Liang X, Xu X, Zheng Q.: Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11:802-807.
63. Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M, Glocker EO.: High secondary resistance to quinolones in German Helicobacter pylori clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2013; 68:1562-1566.
64. Olestro M, Cabral J, Ramalho PM.: Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated from Portuguese children: a prospective multicentre study over a 10 year period. J Antimicrob Chemother 2011; 66:2308-2311.
65. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC.: Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, noninferiority, phase 3 trial. Lancet 2011; 377:905-913.
66. Hsu PI, Chen WC, Tsay FW.: Ten-day quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for Helicobacter pylori infection after failure of sequential therapy. Helicobacter 2014; 19:74-79.
67. 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; 125 (41):12408-9.