

ЈУНИ 2015, БРОЈ 41

Фармацевтски информатор

ПРОФЕСИОНАЛНО СПИСАНИЕ



ISSN 1409 - 8784

Фармацевтска
комора на Македонија
ул. "50 ДИВИЗИЈА" БР.34, СКОПЈЕ

MicroSilver

BELCURA® емулзија со микрочестички на сребро

Посебно развиена вода-во-масло (w/o) спреј емулзија за нега и хидратација на сува кожа

Високиот степен на чистота на MicroSilver (микрочестичките на сребро) обезбедуваат противвоспалително и антимикубно делување

Обезбедува оптимална хидратација на кожата благодарение на хидрофилните и хидрофобни хранливи компоненти

Со оптимална pH-вредност 5



ПОСЕБНО СЕ ПРЕПОРАЧУВА

во обновувањето на многу сува, иритирана и
воспалена кожа

Нејзината формула е погодна за примена
кај деца и новороденчиња, над 6 месеци,
со сува и осетлива кожа

КЛИНИЧКИ ТЕСТИРАНА ФОРМУЛА

без конзерванси, парфеми, ПЕГ, алкохол, силикони

Се употребува еднаш до двапати дневно

Инстантна апликација
Долготрајна нега

до 100 апликации



125ml





Крка произведува широко и современо портфолио на лекови за кардиоваскуларни заболувања



Valsacor[®]

valsartan

Филм-обложени таблети од
80 mg, 160 mg и **320 mg**

СО ВАЛСАКОР ЕДНОСТАВНО ДО ЦЕЛТА

Индикации и дозирање: *Хипертензија:* препорачана доза е 80 mg валсартан еднаш на ден. Доколку крвниот притисок не може адекватно да се контролира, дневната доза може да се зголеми на 160 mg до максимални 320 mg или да се додаде диуретик. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежно или хепатално влошување и без холестаза. *Срцева слабост:* препорачана почетна доза е 40 mg два пати на ден. Дозата постепено се зголемува на 80 mg и потоа на 160 mg, два пати на ден до постигнување на највисоката доза која пациентот може да ја толерира. Максимална дневна доза е 320 mg. Доколку пациентот зема истовремено и диуретици, се препорачува намалување на дозата на валсартан. *Неодамнешен миокарден инфаркт:* лекувањето треба да започне во првите 12 часа по настанување на миокардниот инфаркт. По почетна доза од 20 mg два пати на ден, дозата треба постепено да се зголемува на 40 mg, 80 mg и 160 mg, два пати на ден, во текот на следните неколку недели. Ако се јави симптоматска хипотензија или ренална слабост, треба да се размислува за редукција на дозата. **Контраиндикации:** преосетливост на валсартан или некоја од компонентите во лекот. Тешки хепатални заболувања, билијарна цироза и холестаза. **Бременост.** **Мерки на претпазливост:** Употребата на валсартан кај пациенти со срцева слабост често резултира со намалување на крвниот притисок, но ретко е потребно прекинување на терапијата заради продолжена симптоматска хипотензија. Кај пациенти со срцева слабост се препорачува редовно мониторирање на бубрежната функција. Кај пациенти

кај кои постои загуба на натриум и течности, како оние кои примаат високи дози на диуретици ретко може да се јави симптоматска хипотензија. Претпазливост е потребна кај пациенти со унилатерална или билатерална стеноза на бубрежната артерија, пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс под 10 ml/min), пациенти со опструкција на жолчни патишта и при воведување на валсартан кај пациенти со миокарден инфаркт заради можна хипотензија. **Бременост и доене:** Не се препорачува употреба на валсартан во бременост и кај мајки кои дојат. **Интеракции:** Не се регистрирани клинички значајни интеракции со други лекови. Истовремена употреба со диуретици кои штедат калиум (спиронолактон, триамтерен, амилорид), суплемементи на калиум или соли може да резултира со зголемување на нивото на калиум во серумот. **Несакани ефекти:** Инциденцата на несакани ефекти е споредлива со таа на плацебо. Најчести несакани ефекти се главоболка, вртоглавица, змор, кашлица, ринитис, синуситис, гадење, дијареа, болки во стомакот и грбот, артралгија, хиперкалемија, хипотензија и ортостатска хипотензија, нарушена бубрежна функција, кои не се поврзани со големината на дозата ниту времетраење на лекувањето. **Предозирање:** не е пријавен ниту еден случај на предозирање со валсартан. И покрај недостаток на искуство, главни симптоми кои може да се очекуваат се поврзани со хипотензија. **Начин на издавање:** на лекарски рецепт. **Пакување:** 30 филм обложени таблети од 80 mg и 160 mg и 28 филм обложени таблети од 320 mg.

За поделителни информации обратете се на:

КРКА - ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. „Христо Татарчев - 1“ бр.101, 1000 Скопје, Телефон (02) 2720310, Факс (02) 2700325, Е-маил: info.mk@krka.biz, www.krka.mk



Нашата иновативност и знаење се посветени на здравјето. Оттука, нашата определба, истрајност и искуство работат заедно со единствена цел – да создадеме ефикасни и сигурни производи со највисок квалитет.

ПОЧИТУВАНИ ЧИТАТЕЛИ НА ФАРМАЦЕВТСКИ ИНФОРМАТОР

Летните годишни одмори за многумина веќе почнаа, но сигурни сме дека тоа нема да ве спречи да уживате со содржините на најновото издание на Фармацевтски информатор. Ние сме повеќе од убедени во тоа, бидејќи и овој пат се потрудивме да избереме актуелни теми што ќе го задржат вашето внимание во овие топли денови.

Во овој број го објавуваме интервјуто со професор д-р Елизабета Зисовска, директор на Агенцијата за квалитет и акредитација на здравствените установи. Во него таа, на сликовит начин, нè води низ нејзиниот богат животен и професионален пат и ни ги открива предизвиците што се исправени пред неа како прв човек на Агенцијата.

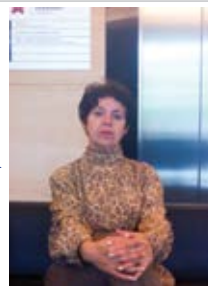
Со доаѓањето на летото се актуализираат и проблемите со кожата предизвикани од ултравиолетовото зрачење, но и проблемите со цревните инфекции. На првата тема се осврнува д-р Зорица Зафировиќ од Универзитетската клиника за дерматологија. Таа во текстот става акцент на проблемите што може да ги донесе несоодветната заштита од силните сончеви зраци, алармирајќи на карциномите на кожата како приоритетен глобален јавно-здравствен проблем. Група автори од Факултетот за медицински науки при Универзитетот „Гоце Делчев“ - Штип, прават опсежна анализа на сите аспекти на цревните заразни дијарејални заболувања.

Професор д-р Рената Славеска-Раички од Фармацевтскиот факултет пишува на тема регулирање на неodobrena употреба на регистрирани лекови. Доцент д-р Марина Крстевска-Константинова од Клиниката за детски болести во својот текст ги тангира проблемите на децата со мала родилна тежина за гестациската возраст.

Драги наши, се надеваме дека ќе уживате со содржините што ги избравме за вас во најновиот број на Фармацевтски информатор. Ви пожелуваме пријатен одмор.

Уредувачки одбор

05 Интервју:
ПРОФ. Д-Р ЕЛИЗАБЕТА
ЗИСОВСКА, ДИРЕКТОР НА
АГЕНЦИЈАТА ЗА КВАЛИТЕТ И
АКРЕДИТАЦИЈА



**АКРЕДИТАЦИЈАТА ТРЕБА ДА
БИДЕ МОТИВ И ПРЕСТИЖ
ЗА ЗДРАВСТВЕНИТЕ
УСТАНОВИ**

8 **ЧЕКОР НАПРЕД НА МАКЕДОНСКАТА
АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ
СРЕДСТВА**

16 **РЕГУЛИРАЊЕ НА НЕОДОБРЕНА
УПОТРЕБА НА РЕГИСТРИРАНИ
ЛЕКОВИ**

18 **ПОДИГНУВАЊЕ НА СВЕСТА
ЗА ОПАСНОСТИТЕ ОД
УЛТРАВИОЛЕТОВОТО ЗРАЧЕЊЕ -
ПРЕДУСЛОВ ЗА ПРЕВЕНЦИЈА НА
КАРЦИНОМ НА КОЖА**

25 **УЛОГАТА НА СОРАБОТНИКОТ
ЗА КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА
(МОНИТОРОТ)**

**Уредувачкиот одбор на Фармацевтската
комора на Македонија не учествува
во креирањето на ставови изнесени во
комерцијалните текстови на весникот**

ИЗДАВАЧ:

Фармацевтска комора на Македонија
ул. „50 Дивизија“ бр. 34 Скопје

Тел: 02 3 217 614

02 3 217 637

02 3 217 745

факс: 02 3 217 637

e-mail: info@fk.mk

web: www.fk.mk

УРЕДУВАЧКИ ОДБОР:

Проф. д-р Рената Славеска-Раички • м-р Верица Ивановска
• Проф. д-р Бистра Ангеловска • Михаил Минов, фарм. спец. •
новинар Елизабета Белазелкоска

ЗА ИЗДАВАЧОТ:

Проф. д-р Бистра Ангеловска

ГЛАВЕН УРЕДНИК:

Маја Ковачева, фарм. спец.

ГРАФИЧКИ ДИЗАЈН И ПЕЧАТ:

Сфера принт & маркетинг

ЛЕКТОР:

Валентина Бачваровска



ПРОФ. Д-Р ЕЛИЗАБЕТА ЗИСОВСКА, ДИРЕКТОР НА АГЕНЦИЈАТА ЗА КВАЛИТЕТ И АКРЕДИТАЦИЈА

АКРЕДИТАЦИЈАТА ТРЕБА ДА БИДЕ МОТИВ И ПРЕСТИЖ ЗА ЗДРАВСТВЕНИТЕ УСТАНОВИ

Агенцијата треба да им излезе во пресрет на потребите на пациентите, вработените и менаџерите, со една единствена цел - воспоставување, одржување и унапредување на квалитетот на здравствената заштита во државата. - Стандардите претставуваат вредности со кои се опишува нивото на кое ќе се врши одредена здравствена услуга

Без малку, пред една година, Ви сте именувани за директор на Агенцијата за акредитација на здравствените установи. Која е улогата на Агенцијата и кои се нејзините цели?

За директор на Агенцијата за квалитет и акредитација на здравствените установи сум именувана на 27.06.2014 година, за веќе во јули истата година да започнеме со активностите. Агенцијата претставува самостоен орган на др-

жавната управа. Целите на агенцијата, главно, се да развива систем за акредитација усогласен со европската и меѓународната практика од оваа област, да спроведува едукација од областа на квалитетот на здравствената заштита, да ги утврдува стандардите за акредитација и да го води процесот на акредитација на здравствените установи. Но, и да издава сертификат за акредитација и да води евиденција за издадените сертификати.

Што опфаќа процесот на акредитација и какво е нејзиното значење за здравствените установи?

Акредитацијата е процес на оценување на квалитетот на работата и понудувањето на услугите во здравствените установи. Под квалитет се подразбира споредба помеѓу очекувањата на пациентите и реализираното од страна на здравствените работници. Безбедноста на пациентите зазема централно место во поглед на квалитетната здравствена заштита, која треба да биде ефективна, ефикасна, со добар сооднос - корист наспроти штета и да обезбеди висок степен на задоволство, како кај пациентите, така и кај вработените. Акредитацијата треба да биде потврда на квалитетот.

Потребата од акредитација и формирањето на Агенцијата за квалитет и ак-

редитација на здравствените установи во светот јасно се чувствува неколку декади наназад, кога и е започнат процесот на формирање на ваквите институции. Агенцијата претставува национално тело, формирано со Одлука на Владата во согласност со Законот за здравствена заштита. Како институција треба да им излезе во пресрет на потребите на пациентите, вработените и менаџерите, со една единствена цел - воспоставување, одржување и унапредување на квалитетот на здравствената заштита во државата. Интерес за поддршка на успешното работење на оваа институција покажа и Светската здравствена организација (СЗО), која има изработено и алатка (инструмент) за оценка на квалитетот. Задолжителната акредитација, што е прифатена на национално ниво, е префериран модел во однос на доброволниот. Акредитацијата треба да биде мотив и престиж за здравствената установа, која треба да привлече што поголем број пациенти кои ќе излезат со повисок степен на задоволство.

Што се тоа стандарди за акредитација?

Стандардите претставуваат вредности со кои се опишува нивото на кое ќе се даде некоја здравствена услуга. При тоа, треба да се води сметка тие да бидат објективни, разбирливи, посакувани, мерливи, реалистични, достижни, флексибилни, прифатливи, приспособливи и во исто време професионални и прифатени со консензус. Според нивото, тие можат да бидат минимални, оптимални и стандарди на одличност, совршенство.

Минималните стандарди треба да бидат исполнети стопроцентно, затоа што сè што ќе биде под тоа договорено ниво значи неприфатлива услуга или производ.

Оптималните, пак, се вообичаени стандарди за акредитација на ЗУ и тоа е најдоброто можно ниво што може да се постигне со сите достапни ресурси во одреден момент, како човечки, така и финансиски и технички. Значи, тие не претставуваат теоретски максимум, туку се води сметка да бидат исполнети во поголемиот број случаи дури и во една просечна здравствена установа.

Стандардите, пак, на совршенство, одличност, ги означуваат максималните побарувања на пациентите, односно корисниците на услуги и вообичаено се однесуваат на центрите кои спроведуваат терцијарна здравствена заштита, особено на референтните ЗУ.

Кои активности ги имате реализирано од започнувањето со работа на Агенцијата за акредитација на здравствените установи?

Од започнувањето со работа на Агенцијата досега се реализирани следните активности:

- Отворена е веб-страница за објавување информации, одговори на прашања, комуникација со корисниците и со сите заинтересирани страни.
- Остварени се средби со директориите и координаторите за квалитет на 53 болници;
- Одржани се две работилници во рамките на техничката помош на Експертската мисија од Брисел;
- Во име на Агенцијата присуствував на Регионална конференција одржана под покровителство на Агенцијата за акредитација на Србија, која е регионален центар за акредитација.

Дали воспоставивте контакти со агенциите за акредитација на здравствените установи во регионот и во Европа?

Сега, полека ги воспоставувам релациите со другите агенции, во регионот и во Европа, затоа што заемната соработка и размена на идеи и искуства е од огромно значење. Имаме чести средби, на некои ќе стасаме да учествуваме, било јас или некој друг од тимот, но на некои нема да успееме, затоа што имаме многу работа и овде, во подготовката на нашите болници за акредитација. Работата во Агенцијата е голем предизвик од повеќе аспекти: прво, затоа што станува збор за нова, неодамна формирана институција со чии надлежности јавноста не е запознаена сосема. Што е најважно, имам можност сето мое познавање на здравствениот систем, како составен дел од него, да го применим во соработката со колегите во болниците и да им помогнам во процесот на подготовка за да бидат што поуспешни.

Во стручната и воопшто во целата јавност, Вашето име е синоним за еминентен педијатар - неонатолог и воопшто лекар со врвно искуство. Дали ангажманот во агенцијата Ви остава простор за да ѝ се посветите на Вашата примарна професија?

Додека ја извршувам функцијата директор на Агенцијата, работното место - шеф на Одделението за новородени деца при Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство мирува. Мојата професија педијатар-неонатолог е една од најблагородните во



здравството, воопшто. На Клиниката за гинекологија се раѓа нов живот, има радост, се гледа во иднината. Таму работев 31 година до доаѓањето на сегашната позиција. Пред тоа, во 1983 година, бев дел од Институтот за претклиничка и клиничка фармакологија и токсикологија. Иако таму останав кратко време, за тој колектив и за тоа работно место ме врзуваат убави спомени.

Низ кои фази поминавте во процесот на формирање на Вашиот стручен профил и колку врз сето тоа има влијание престојот во странски медицински центри?

Во периодот на мојата работа на Клиниката за гинекологија и акушерство поминав низ многу фази на професионален развој испреплетен со важни и пријатни семејни случувања.

Специјализацијата ја завршив во 1989 година, а потоа, како млад специјалист ја почувствував потребата од стручно усовршување во поразвиени центри со цел совладување нови вештини, учење нови работи кои требаше да се пренесат на одделението каде што работев. Ја имав таа среќа, како млад лекар, да работам со група од четворица искусни лекари, повозрасни и од моите родители. Нивното искуство

беше една одлична комбинација со мојата љубопитност и со желбата за иновации, така што тие несебично ми ги откриваа тајните на неонатолошката практика, а јас само ги надградував новите сознанија. Бевме две млади колешки кои заедно почнавме да работиме на тоа одделение. Повозрасните лекари многу ме поддржуваа и кога магистрирав и кога ја работев докторската теза. Навистина се радуваа на нашите успеси.

Мојот прв стручен престој надвор од државата беше на Институтот за неонатологија во Белград, каде што поминав една кратка, но интензивна недела. Таму работев под раководство на познатиот професор Ружди Рамадани, кој подоцна многу ни помогна во етаблирањето на нашата новоотворена единица за интензивна нега на клиниката во Скопје.

Мојот следен престој беше во Универзитетската клиника за акушерство и гинекологија „Мајчин дом“ во Софија, каде што поминав три месеци. Таму се стекнав со големо искуство, затоа што во тој период тие веќе имаа развиена интензивна нега, а нивните лекари задолжително поминуваа извесен период на стручно усовршување, главно во Франција и во Германија. Во Софија бев заедно со моето семејство. Децата беа мали, ја избегнавме траумата што со себе ја носат разделбите, така што имам многу убави спомени од тој престој. Со колегите од Софија сè уште соработуваме и се среќаваме на регионалните и меѓународните состаноци.

Еден од поважните е и стручниот престој во Амстердам, на Одделението за интензивна нега на новородени деца при Академскиот медицински центар. Станува збор за високоразвиена образовна установа, а мојот престој таму беше делумно финансиски помогнат со стипендија од Владата на Холандија.

Понатаму се речеа многубројни обуки, работилници, конгреси (Салцбург, Каиро, Будимпешта, Охрид), од кои човек се враќа секогаш побогат со некое сознание, со воспоставена комуникација со колегите од другите земји, со познанства кои се многу значајни да се одржуваат во интерес на стручната размена на информации. Од друга страна, колегите стануваат и пријатели, со кои повторната средба носи радост.

Кој студиски престој Ви остави најголем впечаток?

Сè уште, и по 13 години, во свежо сеќа-

вање ми е престојот во Сиднеј, Австралија, од повеќе причини: прво, траеше долго, цели 6 месеци. Од друга страна, семејството ми беше далеку, обуката интензивна, а бевме регистрирани и во нивниот Медицински совет, па работевме и самостојно, на дежурства. Во иста група бевме со д-р Аспизија Софијанова и заедно поминувавме ноќи на дежурства во австралиската болница, собирајќи и материјали за да ги донесеме во Скопје. Тој престој беше повеќе од корисен за мојата натамошна професионална кариера.

Завршив многу дополнителни курсеви и обуки коишто не беа достапни во Македонија, со што кај мене се појави дополнителен интерес надвор од неонатологијата. Па така, медицинската статистика, компјутерските програми и обуката за разбирање на медицината базирана на докази станаа дел од мојот професионален живот. Добиевната основа од овие дисциплини ме „прогонувааше“ повеќе од 10 години, за во 2012 година, заедно со професор Милка Здравковска, да ја отвориме Школата за практикување медицина базирана на докази, на Факултетот за медицински науки во Штип. Оваа школа е втора во регионот, по онаа во Сплит, и на нашата прва работилница гостинка ни беше проф. Ана Марушиќ, која ја водеше школата во Сплит, а сега е ангажирана на универзитетот во Единбург.

Некое време работевте и во централната единица на Светската здравствена организација. Каков предизвик Ви претставуваше престојот во Женева?

Како зрел професионалец добив понуда да престојувам во Секторот за синтеза на докази за ефикасност на лекови во педијатријата. Голем предизвик беше да се работи во Женева, во централната единица на Светската здравствена организација. Таму, педијатријата ја гледав низ друг агол: како на болните деца да им се помогне со ефикасни лекови кои повеќе лекуваат, а помалку оштетуваат. Тоа веќе беше работа на глобално ниво што подразбира помош не на конкретни пациенти, туку на сите деца во светот. Овој вид работа, исто така, носи големо задоволство, иако мислев дека тешко ќе го поднесам тоа што не работам директно со пациенти, што не ги гледам новороденчињата кои секој ден ме опкружуваа на Клиниката.

Следната година, по препорака на одговорните од овој сектор, повторно бев поканета да работам, но сега во

друг сектор, исто така во седиштето на СЗО во Женева, со цел да се направи ревизија на клиничките упатства во неонатологијата. Не можам а да не ја спомнам можноста, човек да може да учи сè што ќе посака под услов тоа да го применува понатаму. Оттогаш, во Македонија ја продолжив мојата работа на студирање на лековите и нивно то дејство кај децата.

Колку Вашето огромно стручно и професионално искуство им го пренесувате на колегите, на студентите и на оние медицински лица кои би сакале да исползуваат барем дел од Вашето знаење?

Во нашата земја бев и сум вклучена во многу активности, било како неонатолог во струката или професор во едукацијата на студенти, лекари, сестри, акушерки. На тој начин се чувствувам корисна, а знаењето добива на големина само кога ќе се сподели.

Многу често сум била поканета како предавач во земјата, регионот и Европа, а од поголемо значење за мене биле ангажманите во Белград, Амстердам, Осло, Берн, Рим, Неапол, Женева, Барселона. Од сите нив нисам убави спомени и секогаш сум чувствувала дека сум на исто рамниште со останатите, а така сум била и третирана. Комплексот, кои многумина го чувствуваат кога доаѓаат од мала земја, си го создаваат самите. Надвор, во светот, луѓето се многу широки, немаат предрасуди, те прифаќаат само според резултатите кои си ги покажал и според начинот на кој се однесуваш.

За градење на вака респектабилна кариера, неопходна е голема посветеност и поддршка од семејството. Колку Вашите најблиски имаат разбирање за Вас?

По целата оваа ретроспектива за која ретко имам време вака редоследно да се потсетам, морам да напомам, дека пресудно за мојот нагорен пат во кариерата е разбирањето од целото мое семејство, пред сè максималната поддршка од сопругот, за честите патувања, ноќите поминати на компјутер и со книгите. Без нив сигурно дека огромен дел од сето ова немаше да можам да го направам. Инаку, и сопругот и двете ќерки си имаат свој професионален пат надвор од медицината.

Елизабета Белазелкоска

ЧЕКОР НАПРЕД НА МАКЕДОНСКАТА АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА



Во периодот од 28 до 29 мај во хотелот „Александар палас“ во Скопје се одржа Првиот симпозиум на Македонската агенција за лекови и медицински средства со интернационално учество.

Овој симпозиум беше од посебно значење, бидејќи претставува заокружување на еден досегашен процес на работа на фармацевтскиот регулаторен орган во состав на Министерството за здравство-Бирото за лекови и воедно почеток на една нова страница која се вика Македонска агенција за лекови и медицински средства (МАЛМЕД).

На симпозиумот зедао учество повеќе од 300 учесници, фармацевти и лекари од Македонија, како и претставници од сите регионални агенции за лекови и медицински средства, како и гости предавачи од европските регулаторни фармацевтски институции, на Бугарија, EDQM, MHRA (Агенцијата за лекови и медицински помагала на Англија), Европската агенција за лекови, Ирската агенција за лекови, Австриската агенција за лекови, Агенцијата за лекови од Шпанија, кои со своето присуство дадоа отворена поддршка на новата формирана Македонска агенција за лекови и медицински средства.

Симпозиумот го отвори директорката на Македонската агенција за лекови и медицински средства, м-р фарм. спец. Марија Дарковска-Серафимовска, која во своето излагање го нагласи значењето на Првиот симпозиум на Македонската агенција за лекови и медицински средства, како и формирањето на првата агенција како независно фармацевтско регулаторно тело.

„Во изминатиот период се посветивме на внатрешна реорганизација на постојното јадро на Бирото за лекови, утврдување на основите за унапредување на постојната регулатива, размена на искуства со повеќе странски агенции за лекови како од регионот, така и од Европа, изработка на стратегија за понатамошно градење и развивање на ефикасна, транспарентна, и независна Агенција за лекови и медицински средства, која ќе биде во служба на здравјето на граѓаните“, истакна директорката Марија Дарковска-Серафимовска.

Таа ги презентираше новите лого и кратенка на новата Агенција за лекови и медицински средства – МАЛМЕД.

Свој поздравен говор имаше и министерот за здравство, господинот Никола Тодоров, кој го изрази своето задоволство од формирањето на првата независна Агенција за лекови и медицински средства, а со тоа и јакнењето на регулаторниот фармацевтски сектор.

Министерот за здравство, во својот дел, ја истакна соработката со Агенцијата за лекови во делот на формирањето на цените на лековите, во согласност со методологијата за начинот на формирањето на цените, како и проектите за рурални и подвижни аптеки, кои се од посебно значење за подобрување на достапноста со лекови на сите граѓани од Р. Македонија.

Симпозиумот започна со сесијата посветена токму на виталните аспекти од работата на Агенцијата и законската регулатива во делот на инспекцискиот надзор, регистрацијата



на лекови, медицинските помагала, регулаторниот аспект на класификација на лековите според начинот на издавање, како и развојот на ИТ-технологијата во новата Агенција и потребата од „READY“ компјутерскиот софтвер, по примерот на европските агенции за лекови и медицински средства.

Улогата на Агенцијата за лекови е поставување на стандарди и регулирање на сите процеси во фармацевтскиот сектор, со што се гарантираат безбедни, ефикасни и квалитетни лекови и медицински помагала, поставување јасна политика во однос на примарните цели, унапредување и зачувување на здравјето на граѓаните. Во таа рамка неопходна е тесна соработка на јавниот и приватниот сектор, меѓуинституционална соработка, како и заемна соработка на регулаторните тела, како на регионално така и на глобално ниво. Токму овој симпозиум беше местото каде што можеа да се слушнат презентациите и организацијата на неколку европски и национални агенции за лекови и медицински помагала, нивната мисија, одговорност, внатрешна организација и поставеност во однос на глобалните цели за транспарентно, одговорно, и законско функционирање. Свои презентации имаа претставниците од Европската

агенција за лекови: д-р Даниел Бекер (Dr.Daniel Becker), д-р Кристофер Лиска (D-г.Kristof Liszka) од Ирската регулаторна агенција за медицински продукти, д-р Марија Попова од Агенцијата за лекови на Република Бугарија, како и почитуваниот д-р Џералд Хедел (Gerald Heddel), директор на одделот за Инспекција, лиценцирање и стандардизација на Англиската агенција за лекови (MHRA).

Организацискиот одбор на Симпозиумот оддели дел од својата програма за презентација на Центарот за контрола и испитување на лековите, нивните активности и посебно соработката со Агенцијата во делот на контрола на квалитетот и заедничките активности за спречување на фалсификуваните лекови како најголема закана за јавното здравје. Своја презентација, со акцент на фалсификуваните лекови и медицинските помагала, од регулаторен и технички аспект во Европа имаше и д-р Хозе Марија Естебан Фернандез (Dr. Jose Maria Esteban Fernandez), експерт од Шпанскиот национален здравствен и фармацевтски оддел на Аликанте.

Агенцијата за лекови и медицински средства ќе биде силен партнер на сите фармацевтските компании и фармацевтски субјекти, посебно на фармацевтската индустрија во Р. Македонија. Дел од симпозиумот беше посветен на успехот



и промоцијата на „Алкалоид“ АД - Скопје и „Реплек фарм“ - Скопје, како наши најголеми производители на лекови во Р. Македонија, на кои Агенцијата за лекови ќе биде силен партнер и поддржувач на нивниот пат кон успехот.

Симпозиумот заврши со излагањето на директорката на Агенцијата за лекови и медицински средства и презентацијата на Стратешкиот план за развој на МАЛМЕД. Во излагање беше презентирана SWOT-анализа на постојните човечки и технички ресурси на МАЛМЕД, предностите, слабостите и можностите на новата Агенција во поглед на нејзиниот развој. Таа ја нагласи визијата и мисијата на Агенцијата, каде и какви сакаме да бидеме во 2017.

Директорката ги повика сите субјекти во фармацијата да бидат дел од формирањето на новата Агенција за лекови и медицински средства - МАЛМЕД да помогнат со своите идеи и сугестии во нејзиното креирање и позиционирање во Европското семејство на национални регулаторни агенции за лекови и медицински средства.





КОНТРОЛИ НА ПЗУ АПТЕКИ КОИ ИМААТ СКЛУЧЕН ДОГОВОР СО ФОНДОТ

Фондот за здравствено осигурување на Македонија во согласност со законските прописи врши контрола на работењето на приватните здравствени установи аптеки на територијата на Република Македонија со кои има склучен договор за регулирање на односите, правата и обврските помеѓу ФЗОМ и здравствена установа аптека за начинот на плаќање на здравствените услуги со кои се врши обезбедување на осигурените лица со лекови на рецепт од Листата на лекови кои паѓаат на товар на Фондот во примарна здравствена заштита.

Фондот во здравствената установа аптека врши контрола на:

- остварувањето на правата од задолжителното здравствено осигурување на осигурените лица;
- примена на одредбите од Законот за здравственото осигурување и подзаконските акти донесени врз основа на тој закон и другите прописи;
- спроведување на договорните одредби;
- евиденцијата за издадени лекови на осигурени лица;
- контрола на фактурите за обезбедени здравствени услуги за издадени лекови на осигурените лица;
- пресметувањето и наплатувањето на партиципација;
- друго.

При контрола се изготвува записник каде што се евидентира фактичката состојба утврдена со контролата. Доколку се утврдат неправилности во работењето на аптеката, истите се наведуваат во записникот. Со постапката е предвидено дека субјектот на контрола може да поднесе приговор на записникот за изврше-

ната контрола во писмена форма во рок од 8 дена од денот на приемот на записникот, преку подрачната до централната служба на Фондот. Во случаите кога во записникот од извршената контрола се констатирани повреди за кои е предвидена мерка писмена опомена, овластеното лице за контрола ја задолжува аптеката во предвидениот рок да ги отстрани сите констатирани неправилности. По рокот предвиден во договорот (8 дена) се врши повторна контрола во делот на приговорот и се изготвува нов записник.

За отстапувањата од законските прописи и договорните одредби утврдени со контрола од ФЗОМ во аптека, се предвидени договорни санкции во степен од мерка опомена до мерка еднострано раскинување на договор. Висината на санкцијата ја определува Комисијата за оценување на услови за изрекување на договорна казна на ФЗОМ, во која како член во самата комисија има претставник и од Фармацевтската комора на Р. Македонија. Доколку аптека достави приговор по известувањето од првостепената комисија, постапува второстепената комисија на ФЗОМ.

Фондот во 2014 година има склучен договор со 714 ПЗУ аптеки - работни единици, а извршил вкупно 852 теренски контроли, односно бројот на теренските контроли е поголем од бројот на аптеки, што значи дека одредени ПЗУ аптеки-работни единици се контролирани повеќе од еднаш.

Од реализираните 852 теренски контроли на ПЗУ аптеки - работни единици во 2014 година на територија на РМ, 103 записници или 12% од записниците се со

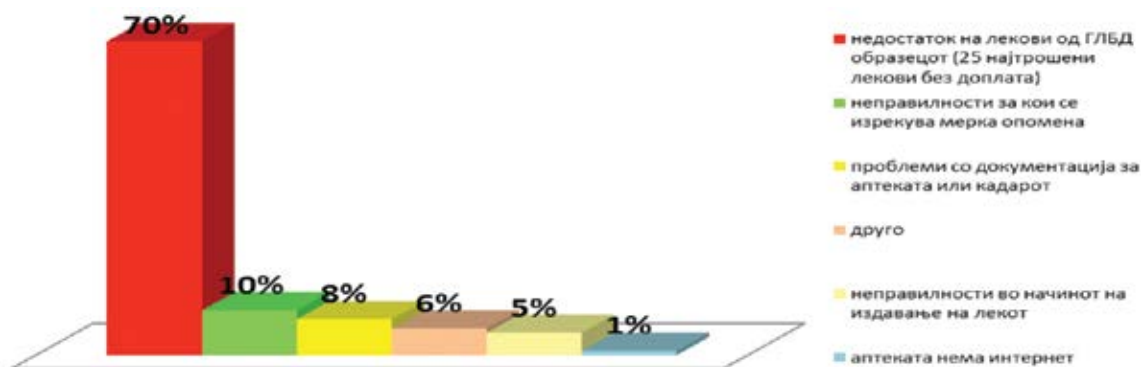
Теренските контроли на ПЗУ аптеките се реализираат континуирано, што се гледа и од Табелата 1.

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
број на аптеки	651	731	739	720	722	714
број на контроли	509	719	841	1371	1124	852
% на контроли	78	98	114	191	156	119

Табела 1: Број на контроли во ПЗУ аптеки - работни единици во периодот 2009-2014 година



Процентуалната застапеност на најчесто констатираните неправилности од извршените контроли во ПЗУ аптеките е прикажана во Графиконот 1.



Графикон 1: Констатирани неправилности во работењето на ПЗУ аптеките

констатирани неправилности во работењето на аптеките.

Најчести неправилности утврдени со извршените контроли во ПЗУ аптеките се следните:

- Аптеката нема еден или повеќе лекови од ГЛБД образецот (генерички лекови без доплата) за кои согласно Договорот со ФЗОМ е обврзана да ги има во секое време, нема доказ да приложи на лице место дека лековите што недостасуваат се нарачани или доказот го доставува дополнително со писмен приговор;
- Неправилности за кои се изрекува мерка опомена и кои аптеката доколку не ги отстрани во рок од 8 дена подлежат на договорна казна (нема истакната ознака дека работи со ФЗОМ, нема истакната Одлука за висина на партиципација, нема бар-код читач или истиот не се употребува, рецептите од претходниот ден не се компјутерски обработени, нема интернет или нема e-mail);
- Проблеми со документација за аптеката или фармацевтскиот кадар;
- Неправилности во начинот на издавање на лекот;
- Аптеката нема интернет;
- Друго (аптеката во Решението за вршење на дејност, издадено од Министерството за здравство на РМ, има дозвола за вршење на промет со лекови од групата наркотика, а истите не ги нарачува и не ги издава, аптеката нема потврда за дефицитарност – Образец Б, истиот не го издава или го издава неос-

новано, неправилно пресметување на висината на партиципација и доплата, незадоволителен асортиман на лекови на товар на ФЗОМ и сл.)

Во табелата 2 подолу е дадена споредба на застапеноста на најчестите неправилности детектирани со теренските контроли на аптеките, во периодот 2012-2014 година.

Од Табелата 2 може да се забележи дека повторно најчеста неправилност е недоволната набавка од аптеките на лекови кои ФЗОМ ги обезбедил без доплата за осигурениците (лекови од ГЛБД образецот - 25 најтрошени лекови кои се без доплата) и која неправилност воедно во 2014 година бележи и најголем пораст од 31%. Неправилности како што се неисправни или неважечки сини картони, неправилности во начинот на издавање на лекот, нема истакнат список на лекови без доплата во А3-формат и слично, исто така бележат пораст во 2014 година споредено со претходната година и тоа за 8%, додека зголемување од 1% има за неправилноста кога аптека нема интернет.

Намалување се забележува кај следните неправилности од работењето на аптеките:

- проблеми со документација за аптеката или кадарот (најчесто аптеката ја нема целокупната документација), намалување за 9%,
- порачување на лекови од групата наркотика во согласност со Решението од Министерство за здрав-



Вид на неправилност		Распределба на вкупниот број неправилности констатирани со контролите во ПЗУ аптеките (%)		
		2012 г.	2013 г.	2014 г.
1	Недостаток на лекови од ГЛБД образецот (25 најтросени лекови кои се без доплата)	39%	39%	70%
2	Проблеми со документација за аптеката или кадарот	17%	17%	8%
3	Несовпаѓање на лагер-листата со материјалната состојба на лековите на лице место	14%	19%	/
4	Неправилности за кои се изрекува мерка опомена	8%	11%	10%
5	Аптеката има Решение, а не нарачува лекови од групата наркотика	11%	10%	1%
6	Неправилности во обработката на рецептите	2%	2%	0%
7	Друго (неисправни или неважечки сини картони, неправилности во начинот на издавање на лекот, нема истакнат список на лекови без доплата во А3 формат и сл.)	7%	2%	10%
8	Аптеката нема интернет	1%	0%	1%

Табела 2: Споредба на распределбата на неправилностите во работењето на ПЗУ аптеки, 2012 - 2014 г.

ство, намалување за 9%,

- неправилностите во обработка на рецептите се намалени за 2%.

Со континуираното спроведување на контролите од страна на ФЗОМ во аптеките, кои воедно имаат и едукативен карактер, Фондот обезбедува подобра имплементација на законските прописи и договорните одредби од договорот склучен помеѓу ПЗУ аптеките и ФЗОМ во секојдневното работење, што резултира со уште подобра снабденост со лекови на рецепт од Листата на лекови на товар на Фондот, вклучувајќи и

лекови кои се обезбедуваат без доплата, како и посеопфатна и поквалитетна здравствена услуга за осигурениците, што е главна цел на Фондот за здравствено осигурување на Македонија.

ДИАСТОП



Вистински избор при дијареја
кај деца и кај возрасни



FURAL

nifuroxazide



АЛКАЛОИД
СКОПЈЕ

WORLD HEMOPHILIA DAY



ПОД МОТОТО „ЗАЕДНО ДА ЈА ИЗГРАДИМЕ ФАМИЛИЈАТА ЗА ПОДДРШКА НА ЛИЦАТА СО ХЕМОФИЛИЈА И РЕТКИ КОАГУЛОПАТИИ“, НА 17 АПРИЛ Е ОДБЕЛЕЖАН СВЕТСКИОТ ДЕН НА ХЕМОФИЛИЈАТА

Под мотото на Светската федерација за хемофилија, „Заедно да ја изградиме фамилијата за поддршка на лицата со хемофилија и ретки коагулопатии“, Здружението на хемофиличарите на Македонија, на 17 април 2015 се придружи кон глобалното одбележување на Светскиот ден на хемофилијата 17 април. Започнувајќи од 1989 год, здруженијата на пациентите насекаде низ светот започнаа со одбележување на Светскиот ден на хемофилијата, 17 април, со цел да ја подигнат свесноста за хемофилијата и другите коагулопатии. Датумот е избран во чест на основачот на Светската федерација за хемофилија, Франк Шнабел, кој е роден на тој ден и исто така боледувал од хемофилија.

Хемофилијата или т.н. кралска болест е наследна состојба која се карактеризира со целосен недостаток или намалено ниво на факторите кои учествуваат во запирање на крвавеењето. Поради недостаток на фактор VIII (хемофилија А), односно фактор IX (хемофилија Б), процесот на запирање на крвавеењето не може да се одвива нормално како кај другите луѓе. Но тоа не значи дека хемофиличарите крваат само кога ќе се повредат. Лицата со хемофилија се раѓаат со хемофилија и секојдневно живеат со хемофилијата. Заедно со проблемите и тешкотиите кои ги носи хемофилијата, секојдневно живеат и членовите на нивните семејства. Животот на лицата со хемофилија е проследен со многубројни крвавеења кои настануваат спонтано и тоа најчесто во зглобовите и мускулите. Бројот на крва-

вења кај лицата со тешка форма на хемофилија е многу голем и достигнува просечно од 24 до 48 крвавеења годишно.

Здружението на хемофиличари на Македонија постои четири години, но во својата биографија има голем број реализирани активности. Пред четири години првпат започнаа со јавно одбележување на Светскиот ден на хемофилијата и тоа многу „срамежливо“ и со мал број присутни, за само по четири години овој настан да прерасне во традиција со масовен карактер.

Оваа година, на 17 април, лицата со хемофилија и нивните семејства повторно јавно проговорија од говорницата на хотелот „Стон бриџ“ во Скопје и отворија нова страница, со тоа што повикаа сите заедно да ја изградиме македонската фамилија за поддршка.

Настанот го отвори претседателката на Здружението на хемофиличари на Македонија, г-ѓа Лилјана Рајчевска, која ја објасни големината и значењето на одбележувањето на Светскиот ден на хемофилијата, напредокот кој е постигнат до сега и сегментите на кои треба сè уште да се работи за унапредување на грижата и квалитетот на животот. Оваа година, според препораките на Светската федерација, беа поканети здравствени работници кои имаат контакт со хемофиличарите, но не секојдневно, а се сепак важен дел во системот на гри-

I AM RARE. I MATTER.



жа за лицата со хемофилија и ретки коагулопатии.

На присутните им се обратија: проф. д-р Емилија Шукарова Стефановска од Македонската академија на науки и уметности, која го објасни значењето и важноста на пренатална дијагноза кај хемофилијата и ретките коагулопатии. Проф. д-р Ериета Николиќ-Димитрова од Заводот за физикална медицина и рехабилитација во Скопје зборуваше за значењето на редовните вежби и рехабилитација за одржување на добар мускуло-скелетен стаус. Д-р Антонио Гавриловски од универзитетската Клиника за ортопедија во Скопје говореше за улогата на елективната ортопедска хирургија во подобрување на квалитетот на животот кај лицата со хемофилија, перспективата и очекувањата од аспект на ортопед и од аспект на пациент. Проф. д-р Мери Трајковска од универзитетската Клиника за гастроентерохепатологија укажа за потребата од соработка и консултација на специјалист гастроентерохепатолог во насока на решавање на проблемите на хемофиличарите поврзани со трансмисивните хепатални заболувања. Проф. д-р Даниела Миладинова од Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина ја најави новината за сите пациенти, можност за синовиертеза со радиоизотопи, која во соработка со Клиниката за ортопедија ќе донесе нова надеж и нова страница во животот на лицата со хемофилија.

Проф. д-р Софијанка Гламочанин од универзитетската Клиника за детски болести во Скопје нагласи дека иднината ја гледа во рекомбинантните фактори, со што ќе се надмината проблемите со трансмисивни заболувања на младите генерации.

Хемофиличарите и членови на семејствата, кои се охрабрија, зборуваа за предизвиците со кои секојдневно се соочуваат, како и за потребата од решавање на низата проблеми, посебно оние од социјален аспект.

Можеме да заклучиме дека на 17 април 2015 година во вистинска смисла на зборот започна градењето на нашата македонска фамилија за поддршка на лицата со хемофилија и ретки коагулопатии. На едно место беа присутни: лицата со хемофилија, нивните

потесни и пошироки семејства, наставници во претшколска возраст, наставници од основно образование, здравствените работници кои се грижат за лицата за хемофилија и ретки коагулопатии, претставници и членови од неколку здруженија на пациенти од Македонија.

Господинот Јовица Стојаноски заедно со својата група млади маратонци се приклучија на фамилијата и најавија дека во иднина ќе трчаат во име на лицата со хемофилија. Младите уметници од Државното средно училиште за ликовна уметност и дизајн „Лазар Личеноски“ во Скопје сликаа на платно на тема хемофилија, при што донесоа прекрасна нота на целиот настан. По нивниот пример, дечињата со хемофилија и нивните другарчиња и роднини учествуваа на натпревар во цртање од каде што преку детските очи ја претставија фамилијата гледана низ сопствена призма.

По завршување на првиот дел, одбележувањето на Светскиот ден на хемофилијата, продолжи на плоштадот „Карпошово востание“ во Скопје, каде што сите присутни го сложија мозаикот на Македонската фамилија за поддршка на лицата со хемофилија и ретки коагулопатии. Традиционално, црвени балони беа пуштени во воздух со цел да се пренесе пораката за подобро утре на сите хемофиличари и нивните семејства.

На крајот на настанот, Здружението на хемофиличари на Македонија побара да им се даде можност на хемофиличарите самите да работат и да заработуваат и да придонесуваат за своите семејства и за заедницата.

Со тоа ќе се придонесе во градење на нивната самодоверба, независност и ќе се постигне да чувствуваат дека се дел од нашето општество и системот и ќе им се отвори можност самите да засноваат свои семејства.

Според статистичките податоци во светот има вкупно 420.000 хемофиличари, од кои само 180.000 се дијагностицирани. Според податоците од Центарот за хемофилија при Институтот за трансфузиона медицина, во Македонија има регистрирано 211 лице со хемофилија А и 104 лица со хемофилија Б.



РЕГУЛИРАЊЕ НА НЕОДОБРЕНА УПОТРЕБА НА РЕГИСТРИРАНИ ЛЕКОВИ

Во рамките на годишната програма на „Центарот за континуирана едукација“ на Фармацевтскиот факултет, УКИМ, на ден 15. 5. 2105 година, се организира семинар на тема: „Регулирање на неодобрена употреба на регистрирани лекови“. Програмата на семинарот опфати низа регулаторни и професионални аспекти на практиката за пропишување на регистрирани лекови за неодоборена примена, вклучително и примена на нерегистрирани лекови. Од самата содржина на семинарот се наметна и првото прашање а тоа е: дали ваквиот вид на пропишување и примена на лекови е легална?“ Ако е легална, тогаш одговорот што се бараше на следното прашање е што ги мотивира и оправдува пропишувачите на лекови за ваквиот вид примена? Трето суштинско прашање кое се отвори беше: „ако веќе постои практика за ваков вид пропишување на лекови како се регулира за да се осигура квалитетна примена на лековите според овој концепт“. Во прилог на овие сознанија се надоврзуваа и легалните одговорности на пропишувачот и фармацевтот.

Понудената програма на семинарот, на почеток, ја опфати темата поврзана со постапките за ставање на лек во промет и нивна употреба во клиничката практика во Република Македонија на која говорее експертите од Агенцијата за лекови на Република Македонија, м-р спец. Марија Трајчулевска и м-р спец. Мерјем Хаџихамза. Предавачите ги опфатија сите регулаторни барање потребни за ставање на лек во промет на територијата на Р. Македонија. Исто така, беа споделени и некои конкретни практични искуства за регулирање на неодобрена примена на лековите. Од страна на проф. д-р Рената Славеска-Раички, од Фармацевтскиот факултет, се говореше за концептот на неодобрена употреба на лекови и употреба на нерегистрирани лекови, тргнувајќи од превалентноста асоцирана со конкретни субпопулациски групи потоа, за категориите на овој вид пропишување и примена со препораки за најдобри практики за квалитетна примена кои треба во блиска иднина да се имплементираат и во нашата земја. Проф. д-р. Маја Сланинка-Мицевска,

од Медицинскиот факултет, се осврнa на фармакокинетичките аспекти на примената на лековите, карактеристични и специфични за педијатриската популација, а говореше и за концептот на клинички студии. Во вториот дел од семинарот, драгоцени и директни практични искустава за примената на лековите во педијатријата, со посебен акцент во неонатологијата како вулнерабилна популациска група каде што неодобрената примена на лековите претставува „есенцијална практика во медицината“, што може да осигура третман од најдобар интересе за пациентот, беа презентирани од страна на проф. д-р Елизабета Зисовска, од Агенцијата за квалитет и акредитација на здравствени установи. И на крај, следеше опсежен приказ и студија за сите практики, ризици и насоки при модификација на фармацевтските дозирани облици за испорака кај педијатриската популација, презентирани од страна на м-р спец. Василка Нича од Клиничка апетка, кои беа од посебен фармацевтски интерес.

Во текот на семинарот, исто така, беше потенцирано дека практиките на пропишување лекови не се предмет на директна проценка на регулаторните авторитети. Производителите не смеат да

го промовираат овој вид на употребата за своите производи што вреди и за огласувањето на производите. Се согледа и потребата од еден формален механизам за ваквиот вид на пропишување и примена на лекови во функција на дополнителен механизам што ќе осигури потенцијална корист од овој концепт балансирана со потенцијалните ризици.

проф. д-р Рената Славеска-Раички

Pankreatin®
Mezym
forte 10000



**Кога ќе се почувствува тежина
од храната во stomакот...**



...како резултат на недостаток на панкреасни ензими за варење?

...тука е Mezym®!



Пред употреба детално да се прочита упатството. За индикациите, контраиндикациите, мерките на внимателност и несаканите реакции на лекот, консултирајте се со вашиот лекар или фармацевт. Доколку вашите симптоми се влошуваат или Вам не ви биде подобро после 2-3 дена, мора да се јавите кај својот лекар.



ПОДИГНУВАЊЕ НА СВЕСТА ЗА ОПАСНОСТИТЕ ОД УЛТРАВИОЛЕТОВОТО ЗРАЧЕЊЕ - ПРЕДУСЛОВ ЗА ПРЕВЕНЦИЈА НА КАРЦИНОМ НА КОЖА

Факт е дека животот на Земјата зависи од сончевата светлина и топлина. Сонцето нè прави посреќни, но не секогаш и поздравни. Ултравиолетовата (УВ) радијација е дел од електромагнетниот спектар на сонцето, која ја допира површината на планетата Земја и се состои од УВ-А, УВ-Б и УВ-Ц зраци. УВ-зраците се невидливи и поинтензивни во текот на летните месеци, на повисоки надморски височини и околу екваторот. Се зголемуваат со ветер и се рефлектираат од вода, песок и снег. Ултравиолетовите зраци ја допираат површината на Земјата дури и во облачни и студени денови. Прозорските стакла ги блокираат УВ-Б зраците, но за разлика од нив УВ-А зраците продираат низ стаклени површини. Овие невидливи зраци може да станат вистински непријатели за кожата и целиот организам. Сончањето е намерно изложување на нашето тело на УВ-спектар на сончевото зрачење што предизвикува видливи промени на нашата кожа. Поголемата популарност на активностите на отворено и сончањето доведува до прекумерна изложеност на УВ-зрачење. Многу луѓе потемнетиот тен на кожата го сметаат за симбол на атрактивност и добро здравје. Меѓутоа, темниот тен е само знак на оштетување предизвикано од УВ-зраци и обид на кожата да ги минимизира понатамошните оштетувања. Научно е докажано

дека интензивното изложување на сонце го оптоварува имунолошкиот систем и ги нарушува нормалните функции на кожата. Интензивна и/или продолжена експозиција на УВ-зраци може да резултира со појава на акутни (изгореници, фотосензитивни дерматози) и хронични (предвремено стареење на кожата, преканцерозни лезии и кожни карциноми) оштетувања на кожата. Сериозноста на кожните оштетувања зависи од должината, интензитетот на експонираноста на УВ-зраци и од фототипот на кожата. Постојат евидентни докази дека и двата типа УВ-зраци (УВ-А и УВ-Б) предизвикуваат оштетување на кожата. Прекумерната УВ-радијација ги оштетува клеточните структури во кожата (ДНК) и продуцира мутации кои водат до појава на карцином на кожа кој е со алармантен пораст и сè поважен јавно-здравствен проблем во светот. СЗО ја потврдил УВ-радијација како канцероген фактор. УВ-радијација се смета дека е главна причина за појавата на немеланомските (базоцелуларен и спиноцелуларен) кожни карциноми. Многу експерти веруваат дека УВ-радијација исто така има улога во развојот на меланом, посебно кај индивидуи со светла кожа и коса.

Важно е да се има на ум дека кожата има буквално неизбришлива меморија за изложеноста на УВ-зрачење.

Затоа во текот на годините акумулираните оштетувања на клетките повеќе не можат да бидат поправени. Овој процес е одговорен за предвременото стареење на кожата, а латентниот период од 15-40 години може да доведе до малигна трансформација на клетките во кожата. Ризикот за развој на рак на кожата се втемелува во текот на детството и адолесценцијата и 50-90% од вкупното оштетување на кожата од сонцето се случува во овој период од животот. Повременото и интензивно изложување на сонце, со појава на изгореници во текот на летниот распуст, го зголемува ризикот за развој на рак на кожа подоцна во животот. Бебињата и децата се многу чувствителни на сончевите зраци, а детската кожа е многу нежна и се оштетува во многу краток временски период ако е незаштитена. Постојат клучни разлики помеѓу детската кожа и кожата на возрасните. Кожата на децата е потенка, нуди намалена заштита од актинични трауми, со намалена способност за меланинска синтеза и намалена можност за репарација на светлосно (УВ) условените оштетувања на кожните структури.

Кога треба да се започне со заштита од штетните УВ-зраци? Уште од најрано детство е потребна едукација со информирање и подигнување на свеста за опасноста од УВ зрачење, поради тоа што е научно докажано дека дури 80% од УВ зраци се добиваат до 18-годишна возраст. Детството и адолесценцијата се најкритични периоди од животот и, за жал, кај нив често се јавуваат изгореници од прекумерното неконтролирано сончање на сонце. Само една сериозна изгореница во детството ги зголемува повеќе од двојно шансите за развој на меланом подоцна во животот. Епидемиолошките студии даваат податоци дека малигните неоплазми на кожата може да се превенираат со соодветна заштита од УВ-радијација, а сончањето е единствен ризик-фактор на кој може да се дејствува и тоа од најраното детство. Децата не смеат да добијат изгореници, бидејќи постојат голем број многу ефективни методи за заштита од сонце кои можат да се користат.

УВ-зраци не емитува само сонцето – солариумите исто така зрачат УВ-зраци! Солариумите ја потемнуваат кожата многу ефикасно по пат на емитување УВ-А зрачење. Многумина не се свесни за фактот дека темниот тен добиен во солариум не ја заштитува кожата од понатамошна појава на изгореници од сонце, бидејќи за појава на изгореници се одговорни УВ-Б зраци. Но, тие го зголемуваат ризикот за развој на предвременно стареење и карцином на кожа и дефинитивно не се сигурни за употреба. Научно е докажано дека употребата на солариуми во младоста го зголемува ризикот за појава на меланом за 75%, а луѓето кои користат солариуми имаат 2,5 пати поголема веројатност да заболат од рак на кожа кој се нарекува спиноцелуларен карцином и 1,5 пати поголема веројатност да заболат од базоцелуларен карцином.

Успешна превенција се постигнува со информирање, подигнување на свеста за штетните последици од прекумерната експозиција на природна и вештачка УВ-радијација, промовирање на ставови за разумно однесување, промена на погрешните навики за сончање и запознавање со заштитните мерки кај највулнерабилната популација – дончиња, мали деца и адолесценти. Во развиените земји децата се учат од најрана возраст од своите родители и во училиштата. Училиштата се одлични места за учење на здравите навики. Експертите од цел свет под покровителство на СЗО развиле сеопфатен збир на материјали за едукација на детската популација за заштита на кожата од УВ-зраци. Кај нас свеста за опасноста од УВ-зрачење, за жал, е сè уште ниска и затоа е потребна едукација со информирање и подигнување на јавната свест. Препораките за заштита се однесуваат на максимално избегнување на интензивна и долготрајна експозиција на УВ-зраци, прес-

тојување во сенка, покривање на откриените делови на телото со заштитна гардероба, шапки и заштитни очила, аплицирање на посебни препарати за ефективна заштита во достатни количества - заштитни средства со СПФ 50+, водоотпорни и со широк спектар на дејство (УВА/УВБ). Користењето на заштитни средства е важно за време на секојдневните активности на отворено во текот на целата година, а не само за време на летните и зимските одмори. Постојат евидентни докази кои ја потврдуваат делотворноста на средствата за заштита од УВ-зрачење не само за спречување на болните изгореници, туку и за спречување на фотостарење и појава на карциноми на кожа, но само под услов да не се користат за продолжување на експозицијата на невидливите УВ зраци. Сите превентивни мерки треба задолжително да се практикуваат истовремено, а возрасните треба да бидат пример за децата и многу внимателни во врска со примената на заштитните мерки од сонце со континуиран надзор врз најмладите. ■

Зорица Зафировиќ

универзитетска Клиника за дерматологија,

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“

Скопје, Македонија

Користена литература:

1. Kullavanijaya P, Lim HW. Ozone depletion has a significant effect on the amount of UVB that reaches the earth: Photoprotection. *J Am Acad Dermatol*.2005; 52(6):937-958.
2. Balk S. Ultraviolet Radiation: A Hazard to Children and Adolescents, *Pediatrics* 2011; 127(3), 791-817.
3. The International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 55: Solar and Ultraviolet Radiation. Summary of Data Reported and Evaluation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
4. Fears Tr, Bird CC, Guerry D, Sagebiel RW, Gail MH, Elder DE, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Tucker MA. Average UVB Flux and Time Outdoors predict Melanoma Risk, *Cancer Research*, 2002, vol.62, No.14, 3992-3996.
5. The International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007 Mar 1;120(5):1116-22.
6. Cokkinides V, Weinstock M, Glanz K, Albano J, Ward E, Thun M. Trends in sunburns, sun protection practices and attitudes toward sun exposure protection and tanning among US adolescents, 1998-2004. *Pediatrics*.2006; 118(3):853-864.
7. Dennis LK, VanBeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma, does age matter: a comprehensive meta-analysis. *Annals of epidemiology*. 2008;18(8):614-627.
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45-60.
9. English DR, Armstrong BK, Krickler A, et al.: Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 77 (3): 347-53, 1998.
10. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruij FR, Bouwes Bavinck JN; Leiden Skin Cancer Study. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003 Jun;120(6):1087-93.
11. Vainio H, Wilbourn J. Identification of carcinogens within the IARC monograph program. *Scand J Work Environ Health* 1992;18 suppl 1:64-73.
12. Lee TK, Rivers JK, Gallagher RP. Site-specific protective effect of broad-spectrum sunscreen on nevus development among white schoolchildren in a randomized trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005 May;52(5):786-92.
13. Westerdahl J, Ingvar C, Mäsback A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer*. 2000 Jul 1;87(1):145-50.
14. Virginia A. Moyer on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:59-65.
15. Sun Protection and schools: A Primary Teaching Resource and Evaluating School Programmes to Promote Sun Protection. *Intersun, The Global UV Project Protection of the Human Environment*. World Health Organization, 2003.



Придонесот на ^{18}F Флуоро-2 деокси - гликоза (^{18}F -FDG), ПЕТ-радиофармацевтик во модерната клиничка медицина

Примената на ПЕТ-радиофармацевтиците во модерната клиничка медицина во светски рамки постојано се зголемува. Позитронската емисиона томографија овозможува неинвазивен, точен дијагностички метод за визуелизација и детекција на можни заболувања на клеточно, молекуларно и ткивно ниво. Хибридниот дијагностички модалитет ПЕТ/КТ (позитронска емисиона томографија во комбинација со компјутерската томографија) овозможува секвенцијално добивање и комбинирање на метаболна - функционална информација на молекуларно ниво и анатомска информација за структури во кои е локализиран процес кој се мапира со внесен радиофармацевтик во организмот. Неинвазивното мерење на нормалните и нарушени биохемиски патишта се изведува рутински со ПЕТ-радиофармацевтици. ПЕТ дава пропорционален сооднос помеѓу интензитетот на ткивото на томографската слика и актуелната радиофармацевтска концентрација во ткивото. ПЕТ-претставува економски исплатлива алатка во терапевтската евалуација и може во голема мера да даде придонес на зголемената потреба за персонализиран терапевтски пристап. Примери кај што ПЕТ е единствено средство:

1. Детекција и карактеризација на метаболичката активност на туморите;
2. Одредување на клеточната пролиферација;
3. Одредување на хипоксија во туморното ткиво;
4. Детекција и карактеризација на бета-амилоидните плаки кај Алцхајмеровата болест;
5. Одредување на рецептор и генска експресија.

Флуор -18 е најчесто користен радионуклид во ПЕТ-дијагностиката со оглед на својствата на ^{18}F што овозможуваат значајна предност:

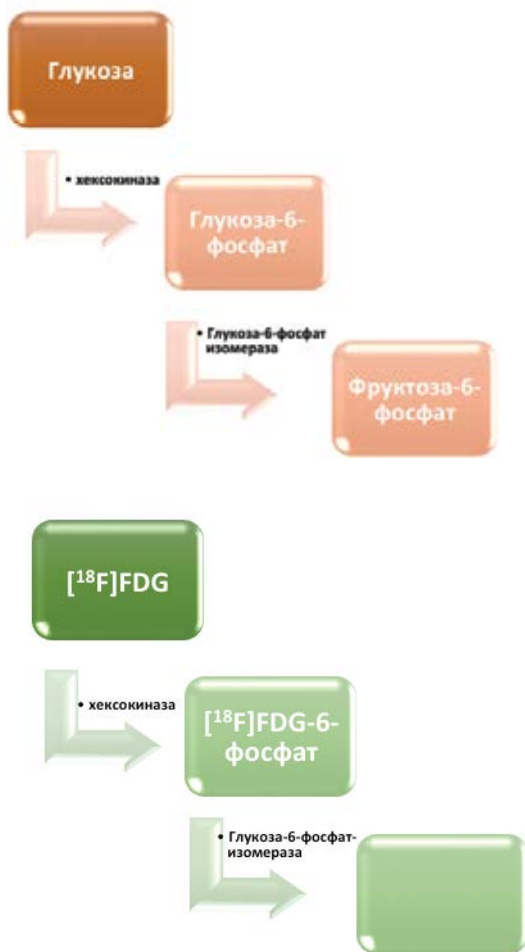
- Ниска позитронска енергија (0.64 MeV) со краток домет во ткивата (max. 2.4 mm) и овозможува слики со висока резолуција
- Може да се произведе со висока специфична активност
- Може да се произведе во големи количества (>10 Ci) во циклотрон

- Флуорот е најелектронегативниот од сите елементи и може хемиски да реагира со многу органски и неоргански соединенија
- Може да реагира како електрофил или како неутрофил
- Релативно висок принос (20-40%) во синтезата на ^{18}F радиофармацевтици
- Прифатлива радијациона дозиметрија за повеќекратни испитувања кај пациент
- Физичкото полувреме на живот – $T_{1/2}$ изнесува 110 min што е доволно за да се овозможи пренос од местото на производство до ПЕТ-центрите

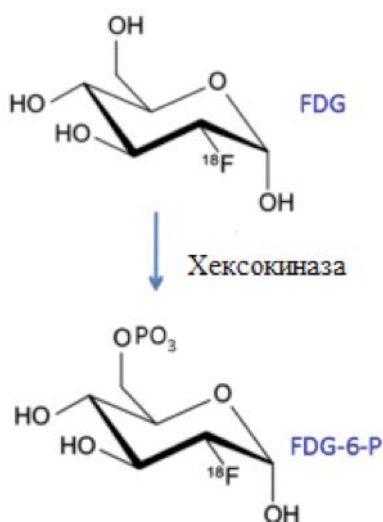
Клиничка примена на ПЕТ во клиничката медицина, посебно во онкологија во последната декада драстично се зголеми поради доброетаблираната синтеза и распространетата

дистрибуција на една молекула ^{18}F Флуоро-2-деокси-гликоза (^{18}F -FDG). Над 90% од сите ПЕТ-студии на пациенти со канцер се изведуваат со FDG.

ПЕТ/КТ базирана на примената на FDG, стана основен дијагностички метод за следење на пациентите со малигнитети во големите медицински центри низ светот. ^{18}F Флуоро-2-деокси-гликоза (^{18}F -FDG) е аналог на гликозата и е познат уште како „работна сила“ на ПЕТ, едноставно поради многубројните модалитети за апликација. Последиците од абнормалниот гликозен метаболизам се клучни во проценката на мноштво болести, па оттука и широката примена на овој позитрон емитирачки радиофармацевтик. ^{18}F Флуоро-2-деокси-гликоза (^{18}F -FDG), пред сè се презема во клетките со висока метаболичка активност од страна на специфични гликозни транспортери и се фосфорилира со хексокиназа. Тој метаболно се акумулира во клетките бидејќи ^{18}F Флуоро-2-деокси-гликоза (^{18}F -FDG)-6-фосфат не е супстрат за глукоза-6-фосфат изомеразата, ензимот што ја метаболизира глукозата, па поради тоа не може да биде разграден. За време на радиоактивниот распаѓање, флуор ^{18}F се распаѓа до кислород- ^{18}O , овозможувајќи му на производот на распаѓање, 2- ^{18}O -деоксигликоза-6-фосфат, да влезе во патеката на нормалниот гликозен метаболизам.



Слика 1. Шема на метаболичка акумулација на ¹⁸Флуоро-2-деокси-гликоза (¹⁸F-FDG),



Слика 2. Фосфорилација на ¹⁸Флуоро-2-деокси-гликоза (18F-FDG) под дејство на ензим хексокиназа

Во 1960 година 2-деокси-D-гликоза беше формулирана како хемотерапевтик, но таа го блокира искористувањето на глюкоза како кај канцерогените, така и кај нормалните клетки.

Во 1976 година, ¹⁸F-2-флуоро-2-деокси-гликоза (FDG) првпат беше синтезирана во Brookhaven National Laboratory.

На почеток ПЕТ-скенот со FDG се користел за визуелизација на церебралниот метаболизам на глюкозата. Понатаму следеле истражувања на FDG кај анимални модели со широк опсег на малигнитети. Клиничката онколошка визуелизација била ограничена на мозочните тумори сè додека ПЕТ-скенерите за цело тело станаа достапни.

Енергетски зависните трансмембрански протеини за транспорт (GLUT) ја внесуваат глюкозата во клетките. Овие GLUT се повеќе изразени на површината на малигните клетки во сооднос со стапката на зголемениот гликозен метаболизам. Најчесто застапен кај канцерогените клетки е GLUT-1, кој е инсулин независен и во корелација со хипоксијата. Бројот на малигни клетки во лезиите го одредува интензитетот на преземањето на FDG. Зголемената клеточна пролиферација кај туморите, неминовна поради високата стапка на митотична делба, исто така го зголемува искористувањето на глюкозата.

Малигните клетки имаат зголемено внатрешно клеточно ниво на хексокиназа, којашто ги фосфорилира глюкозата и FDG, задржувајќи ги во внатрешноста на клетката. Хексокиназата ја фосфорилира FDG во FDG-6-фосфат. Фосфорилираната глюкоза рапидно подлежи на гликолиза, но присуството на ¹⁸F на FDG-6-фосфат го блокира врзувањето на ензимите кои ја овозможуваат гликолизата. За разлика од нормалните клетки, малигните клетки покажуваат намалено ниво на глюкоза-6-фосфатаза ензим којшто ја дефосфорилира D-глюкозата или FDG-6-фосфатот, потпомагајќи ја акумулацијата на внатрешноклеточната FDG. FDG акумулацијата кај малигните клетки главно е пропорционална на стапката на гликолиза на малигните клетки што овозможува нивна детекција со ПЕТ-визуелизација. FDG не е канцер специфичен агенс и се акумулира и при инфламаторните и инфективни заболувања, особено саркоидоза, туберкулоза, габични инфекции и пневмонија. Зголеменото преземање на FDG се должи на забележителниот пораст на гликолиза кога леукоцитите се активирани. Зголемената експресија на GLUT рецептори и зголемената активност на хексокиназа кај активирани леукоцити е многу слична на туморните клетки. Глюкозата и FDG се филтрираат во гломерулусот. Само околу половина од филтрираната FDG подлежи на повторно преземање во нефронот. FDG екскретирана во урината води до интензивна активност во уринарниот систем, што е вообичаено. Оваа нормална уринарна екскреција на FDG е во полза на подобра визуелизација. Зголемената уринарна екскреција овозможува порана визуелизација, а пониското плазма ниво на FDG ја намалува радијационата доза за пациентот.

Клиничка примена на [¹⁸F]FDG:

- Проучување на поединечни јазли во белите дробови
- Детекција на местото на примарниот канцер кој се проширил на лимфните јазли на вратот или на црниот дроб или на коските (метастази)
- Одредување на стадиумот на различни типови на канцер вклучително канцери во регија на главата и вратот, канцер на белите дробови, дојка, езофагусот, панкреасот, колоректалниот канцер, малигни лимфоми и меланоми
- Да се следи одговорот на терапија на меланоми и тумори во регија на глава и врат
- Утврдување на повторно јавување на малигнитетот
- Кај пациенти кои имаат изразено нарушување на левата страна на миокардот и кои може да бидат соодветни за реваскуларизација, а други дијагностички методи не се од

бенефит

- Кај пациенти со одреден тип на епилепсија, да се локализира епилептичната регија на мозокот пред хируршка процедура

Автоматизирано производство

Рутинското производство на [^{18}F]FDG е компјутерски контролирано и автоматизирано. Вакви автоматизирани единици за синтеза овозможуваат брзо и ефикасно производство, но без значајно изложување на радијација на лабораторискиот персонал. Овие модули овозможуваат серија на реакции регулирани со компјутерска контрола. Операторот го управува компјутерскиот софтвер за да се изведат сложени синтетски процеси неопходни да се создаде ПЕТ-радиофармацевтик. Автоматизираните единици за синтеза овозможуваат производство на различни радиофармацевтици со иста или слична опрема. Всушност, пристапот за синтеза на радиофармацевтици постојано се усовршува, така што денес се достапни стерилни касети за еднакратна употреба во коишто се синтетизираат стерилни ПЕТ-радиофармацевтици што се применуваат во клинички цели.

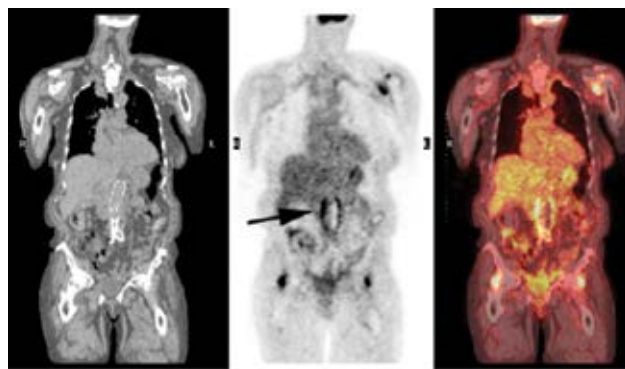
Дозирање

Првично, волуметриското распределување на [^{18}F]FDG како и на останатите ПЕТ-радиофармацевтици во поединечни дози се вршело мануелно, но денес оваа постапка е автоматизирана. Повеќедозното шишенце со [^{18}F]FDG, кое е сместено во тунгстен обложено заштитно пакување, се позиционира во модулот за дозирање (во дел којшто исто така е тунгстен обложен) и секоја доза автоматски се мери и калибрира. FDG-дозата измерена со јонизациона комора автоматски се испорачува директно до пациентот. Со помош на екран, кој е лесен за примена на допир, се започнува инјектирањето и воедно на екранот јасно се покажува репишаната и моменталната активност. Со помош на екранот се контролира испораката на поединечната доза за секој пациент. Уредот со којшто се врши инјектирањето е подвижен и лесно се придвижува до местото каде што е пациентот. Со напуштање на мануелната подготовка на дозите и мануелното инјектирање, изложеноста на вработените на радијација се намалува за повеќе од 20%.

[^{18}F] FDG апликација кај пациенти

FDG растворот за инјектирање се аплицира интравенозно, обично во раката. Количината што се аплицира е минималната количина што е неопходна да се добие скен кој ќе ја даде бараната клиничка информација. Кај педијатриските пациенти, дозата на радиоактивност што се администрира е дел од дозата што се користи за возрастни пациенти и се пресметува во зависност од телесната маса. Пациентот не треба да има конзумирана храна и течност што содржи гликоза најмалку 4 часа пред снимањето и треба да избегне напорна физичка активност пред инјектирањето. Кај пациентите со дијабетес, задолжително пред инјектирањето треба да се провери нивото на гликоза во крвта.

Откако ќе се аплицира интравенозниот раствор на FDG, потребно е пациентот да пие вода и се препорачува да изврши уринирање пред почеток на испитувањето и повторно, откако испитувањето ќе заврши. ПЕТ/КТ снимање започнува 40-60 минути по инјектирањето на дозата (слика 3).



Слика 3. Акумулација на 18Флуоро-2-деокси-гликоза (18F-FDG) кај пациент со малигни акумулации

Синтеза на [^{18}F] флуоро-2-деокси-D-гликоза ([^{18}F]FDG)

Производството на [^{18}F]FDG е автоматски процес кој се одвива во модули за синтеза кои се наоѓаат во заштитни оловни кабинети (т.н. топли ќелии - hot cells) прикажани на слика 1. За да започне синтезата на [^{18}F]FDG неопходно е претходно да биде произведен радионуклидот флуор-18 [^{18}F].

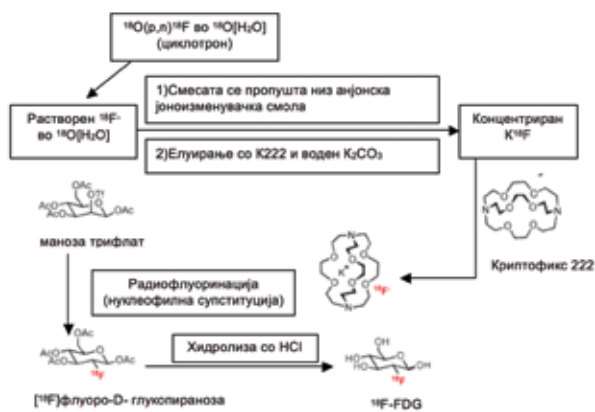
Радиоактивниот флуор, ^{18}F може да се произведува во нуклеарни реактори, акцелератори и циклотрон. Денес, најчесто за производство на 18F се применува циклотрон. Механизмот на производство е со бомбардирање на наелектризирани честички, обично протони (со кинетичка енергија од околу 11 MeV) врз соодветен таргет (целна молекула) предизвикувајќи нуклеарна реакција. Во зависност од таргетот постојат два типа на нуклеарна реакција и тоа: - со $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ кога се бомбардира цврст таргет и притоа ^{18}F се добива во вид на гас-молекуларен флуор, [^{18}F]F₂. - $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ кога се бомбардира течен таргет како на пример вода збогатена со 18O. Овој метод е почесто употребуван и 18F се добива во вид на флуориден анјон, [^{18}F]F⁻.



Слика 3. Заштитни оловни кабинети за производство на 18Флуоро-2-деокси-гликоза (18F-FDG),

За разлика од другите радионуклиди, радиоактивниот флуор ^{18}F е идеален радионуклид бидејќи има ниска позитронска енергија (0.64 MeV) со краток опсег во ткивото (макс. 2,4 mm) и обезбедува слики со висока резолуција. Може да биде произведен со висока специфична активност и во големи количини (> 10 Ci). Флуор-¹⁸ може да се однесува и како електрофил и како нуклеофил во хемиските реакции. Времето на полураспад, T_{1/2} му е 110 мин. што овозможува транспорт од местото на производство до целиот ПЕТ-центар.

Во зависност од посакуваниот продукт, радиообележувањето на добиениот радионуклид, радиоактивниот флуор ^{18}F може да се одвива преку два класични хемиски чекори: електрофилна и нуклеофилна супституција. Најстар начин за синтеза на ^{18}F FDG е електрофилната супституција, што се состои во додавање на атоми на флуор-18 на местото на двојната врска од супстратот 3,4,6-три-О-ацетил-D-глукал, при што се добива дифлуоро-дериват на матичното соединение (дифлуоро-гликоза и дифлуоро-маноза). Таквите деривати се хидролизираат со хлороводородна киселина со цел да се формира ^{18}F FDG (2-флуоро-2-деоксиглукоза). Со овој начин на синтеза се добива мал принос на ^{18}F FDG за разлика од синтезата преку нуклеофилна супституција. Поради тоа, најмногу користен начин за синтеза на ^{18}F FDG во лабораториите денес е радиобележување на ^{18}F преку нуклеофилната супституција. Како катализатори во оваа синтеза можат да се употребат $^{18}\text{F}\text{-CsF}$, $^{18}\text{F}\text{-Et}_4\text{NF}$, $^{18}\text{F}\text{-KHF}$ и Кryptofix 222. За најдобар катализатор се смета Кryptofix 222, па затоа синтезата на ^{18}F FDG најчесто се одвива со катализатор Кryptofix 222 преку стереоспецифична нуклеофилна супституција (S_N2). Смесата на ^{18}F добиена во циклотрон од збогатена вода со ^{18}O поминува низ карбонатен тип на анјонска јоноизменувачка смола (водата поминува ^{18}F -останува на колоната, од каде се елуира со раствор на калиум карбонат, на pH 4,5-8). По елуирањето на ^{18}F -, смесата се раствора во безводен ацетонитрил и се остава да реагира на 80-90°C, 5 минути со претходно подготвениот прекурсор, маноза трифлат кој претставува аналог на маноза-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-трифлат-β-D-манопираноза, при што се формира 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-[^{18}F]флуоро-D-глукопираноза, која хидролизира на 110°C со разредена HCl (14 минути). Прочистување на конечниот ^{18}F -FDG најчесто се врши со јоноизменувачка хроматографија. Синтезата се одвива 30 минути со радиохемиски принос над 65%. Процесот на синтеза е прикажан со следната шема.



Со цел да се добијат слики на специфична акумулација на аплицираниот радиофармацевтик и со висок квалитет потребно е по синтезата на ^{18}F -флуороеокси гликоза 8FDG, да се направи соодветна контрола на квалитет која ги задоволува сите барања опишани во монографијата на Европската фармакопеја за ^{18}F Флуоро-2-деокси-гликоза (^{18}F -FDG) во инјекционен раствор.

Контролата на квалитет се изведува согласно сите барања на добрата производствена практика и се изведува во контролни лаборатории (слика 4).



Слика 5. Контролна лабораторија за ПЕТ-радиофармацевтици

Секој ПЕТ-радиофармацевтски препарат треба да ги задоволи соодветните стандарди за чистота, јачина и квалитет.

Од особена важност е да се напомене дека краткиот полуживот на позитрон емитирачките радионуклиди бара мошне кратко време при кое треба да се изведат тестовите на контрола на квалитет. Во некои случаи, дури не е можно и да се завршат целосно одредени тестови пред да се даде во употреба препаратот, односно да се аплицира на пациент.

Бидејќи речиси сите ПЕТ-радиофармацевтици, така и 18 Флуоро-2-деокси-гликоза (^{18}F -FDG) се формулирани во форма на инјекции, тие се испитуваат на pH, осмоларност, стерилност и присуство на бактериски ендотоксини.

pH треба да биде во граници на физиолошката pH и тестот може да се изведе со pH хартија или pH метар.

Стерилноста се испитува со инокулација на тест-примерокот во SCDM и FTM медиум. SCDM медиумот се користи за испитување на присуство на аеробни бактерии и габи и се инкубира на 20 до 25 °C 14 дена, додека FTM за анаеробни бактерии 30 до 35°C 14 дена. Повеќето ПЕТ-центри примероците ги испраќаат до други микробиолошки лаборатории акредитирани за овој вид на анализи. Потребно е одредено време примероците да се чуваат пред нивно испитување со цел да се осигури нивото на радијација, кое не треба да ја надминува дозволената граница на присутна радиоактивност. Поради тоа што понекогаш 24-часовниот период не е доволен, секоја лабораторија треба да развие свои протоколи за овај тест. Заради краткото време на полураспаѓање на ^{18}F FDG од само 109 минути, овој препарат е исклучен од тестот за стерилност кој се изведува пред негово пуштање за апликација, што е задолжително за конвенционалните радиофармацевтски и останатите фармацевтски препарати. Тестот се изведува и издава по неговата апликација на пациентот.

Користењето на тестот за интегритет на филтер-мембрана ни дава индиректен доказ дека препаратот е стерилен, преку контрола на интегритетот на мембраната, којшто филтер се користел за бактерииска филтрација на ^{18}F FDG препаратот.

Пред да се даде на користење ^{18}F FDG, се подложува на тестот за бактериски ендотоксини со цел да се испита евентуалното присуство на бактериски ендотоксини од грам негативните бактерии. Тестот најчесто користи лизат од *Limulus polyphemus* кој реагира со бактерискиот ендотоксин и формира гел. Овие методи се чувствителни, брзи и економични. Максимално дозволените ендотоксини присутни во сите инјектибилни препарати се наменети за сите типови администрација освен интертекална е 175 EU/V. Радионуклидната чистота се одредува преку добивање

на гама-спектар на испитуваниот препарат или со мерење на времето на полураспаѓање на радиоактивниот препарат. Енергијата од 0,511 MeV, како и вкупниот пик од 1,022 MeV се заедничка особина на сите позитрон емитирачки радиоизотопи, така што овај тест не е доволен за докажување на присуството на флуор-¹⁸ (¹⁸F). Мерењето на времето на полураспаѓање е поверодостоен метод за докажување на присуството на флуор-¹⁸ (¹⁸F). Тестот се изведува со мерење во дозен калибратор и со вметнување на податоците добиени од две или повеќе временски мерења во равенката на радиоактивен распад преку што добива времето на полураспаѓање на радионуклидот. Европската фармакопеја дозволува ¹⁸FDG да се употреби и пред да се заврши овај тест, бидејќи во општиот дел за радиофармацевтски препарати е пропишано истиот да се изведува во време траење 3-4 пати подолго време од времето на полураспаѓање на радионуклидот кој се мери, а со цел да се пресмета евентуалната девијација во измереното време на полураспаѓање и подобро да се предвидат евентуалните радиоизотопни нечистувања. Но праксата покажала дека и мерење на радиоактивноста во период од најмалку 10 минути е доволна за да обезбедува прецизни вредности на времето на полураспаѓање кои влегуваат во границите пропишани во фармакопеата и тоа од 105 – 115 минути.

Тестовите на радиохемиска чистота имаа важна улога во контролата на квалитет на флуоро-деокси гликозата - ¹⁸FDG, поради тоа што овие нечистувања можат да влијаат на квалитетот на клиничките снимања, а како резултат на погрешната биодистрибуција на добиените радиоактивни, најчесто распадни продукти или новоформирани комплекси. Со овие тестови се определува процентуалната застапеност на радионуклидот во посакуваната хемиска форма. Во случајот на ¹⁸FDG, во радиохемиски нечистувања се вклучени ¹⁸F јонот, радиообележани интермедиери и меѓупродукти, како на пример ¹⁸FDM. Хроматографските методи кои се користат треба ефективно да ги разделуваат овие супстанции со цел да се одреди радиохемиската чистота.

Тестовите на хемиска чистота имаат важна улога во идентитетот на хемиските супстанции и нечистувања присутни во препаратот бидејќи самите нечистувања можат да претставуваат безбедносен ризик ако се присутни во дозволените количини. Кога зборуваме за хемиски нечистувања се мисли на нерадиоактивните супстанции во ¹⁸FDG, вклучувајќи ги распадните продукти, растворувачите како и други резидуални компоненти кои се користат во синтезата на овој ПЕТ радиофармацевтик. Оние нерадиоактивни супстанции (пример стабилизатори, адитиви) кои со одредена намера се додаваат во ПЕТ радиофармацевтикот треба да бидат вклучени и испитани со овие тестови. Пример за ¹⁸FDG со тестовите на хемиска чистота се испитува присуството на CDG (добиеен како резултат на киселата хидролиза), криптофикс 222 (цикличен етер кој се користи при синтезата), присуството на резидуалните растворувачи како ацетонитрил, етанол и ацетон.

Од сите наведени податоци и потреби за користењето и апликацијата на ¹⁸Флуоро-2-деокси-гликоза (¹⁸F-FDG) можеме да заклучиме дека овој ПЕТ-радиофармацевтик и понатаму останува главен и носечки столб на модерната клиничка медицина.

Зголемувањето на бројот на нови ПЕТ-радиофармацевтици, кои по својата специфичност и сензитивност и ПЕТ-радионуклидот што го користат ќе оди само во прилог на

важноста и развојот на оваа современа област во фармацијата и медицината и секогаш ќе го имаат овој радиофармацевтик како пример за успешна долгогодишна стандардна употреба, но и потреба. ■

Автори:

М-р фарм. Катерина Колевска

М-р сци. Маја Јанчовска

М-р фарм. Филип Јолевски

М-р спец. Маја Величковска

М-р Марија Атанасова

Проф. д-р Емилија Јаневик

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип
Проектна единица за имплементација на Позитронска емисиона томографија – ПЕТ-центар, Скопје во Република Македонија

Користена литература:

1. Newberg A, Alavi A, Reivich M (2002). „Determination of regional cerebral function with FDG-PET imaging in neuropsychiatric disorders“. *Semin Nucl Med* 32 (1): 13–14.
2. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, Oster ZH, Sacker DF, Shiue CY, Turner H, Wan CN, Wolf AP, Zabinski SV (1980). „A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): Nontoxic tracer for rapid tumor detection“. *J Nucl Med* 21 (7): 670–675.
3. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, Cheson BD, O'shaughnessy J, Guyton KZ, Mankoff DA, Shankar L, Larson SM, Sigman CC, Schilsky RL, Sullivan DC (2005). „Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development.“. *Clin Cancer Res.* 11: 2785–2808.
4. Pacak J, Tocik Z, Cerny M (1969). „Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose“. *Journal of the Chemical Society D: CHEMICAL COMMUNICATION: 77–77.*
5. Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler JS, Wolf AP, Reivich M, and Kuhl DE (1978). „Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose“. *J Labeled Compounds Radiopharm* 24: 174–183.
6. Yu, S (2006). „Review of 18F-FDG synthesis and quality control“. *Biomedical Imaging and Intervention Journal* 2.
7. „Fludeoxyglucose drug information“. Retrieved 30 June 2009.
8. International Atomic Energy Agency (IAEA), *Cyclotron Produced Radionuclides: Principles and practice*, Technical Reports Series No. 465, IAEA, Vienna, 2008.
9. Banister S., Roeda D., Dollé F. and Kassiou M., *Fluorine-18 Chemistry for PET: A Concise Introduction.*, Current Radiopharmaceuticals, 2010, 3, 68-80.
10. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med* 2002.,32(1):6-12.
11. Biricova V., Kurue J., *Synthesis of the radiopharmaceuticals for positron emission tomography.*, Department of the nuclear chemistry, Faculty of natural sciences., Bratislava., 2007.



Улогата на Соработникот за клинички испитувања (мониторот)

Истражување и развој на лекови

Целта на истражувањето и развојот на нови лекови е да се создадат безбедни, ефикасни и висококвалитетни лекови кои ќе се употребуваат во секојдневната медицинска практика. Трошокот за развој на нова молекула во лек, кој има одобрение за ставање во промет, е огромен. Се движи во рамките на околу 500 милиони евра. Времето неопходно за овој процес е од 10 до 12 години. Целокупниот процес во сите свои фази се соочува со големи ризици од неуспех; само 1 од 10.000 откриени молекули успева да добие одобрение за ставање во промет.

Фармацевтската индустрија е многу строго регулирана во сите свои операции – почнувајќи од истражувањето и развојот, па сè до начинот и методологијата на формирање на цени на лековите и нивниот маркетинг и реклама. Регулаторните Агенции како европската EMA (European Medicine Agency), американската FDA (Food and Drugs Administration) и националните агенции на секоја една земја, будно го следат истражувањето и развојот на нови лекови како и нивната безбедност по ставањето во промет. Од ова е евидентно дека фармацевтската индустрија е под огромен притисок да одржи високо ниво на квалитет на своите производи и во исто време да го оправда големиот трошок кој се генерира во процесот. Токму оттука и произлегува улогата на мониторот – да осигури дека клиничкото истражување, како круцијален процес во развојот на еден лек, е спроведено во согласност со начелата на Добрата клиничка практика, одобрениот протокол и локалната легислатива, правата и благосостојбата на испитаниците се заштитени, податоците кои се добиени од клиничкото испитување се заштитни и верифицирани, со што се потврдува нивниот научен интегритет и да потврди дека сите несакани настани кои се случиле во текот на клиничкото истражување се документирани и пријавени, со што се гарантира безбедноста на испитаниците.¹

Соработник за клинички испитувања – монитор Дефиниција

„Соработникот за клинички испитувања е истражувачки работник кој ги извршува активностите како избор на место на спроведување на клиничкото испитување, воспоставување, иницијација, мониторинг и затворање на клиничкото испитување и може да биде вклучен во сите оперативни аспекти на клиничките фази на развојот на еден лек“. З Кога ќе се открие молекула што има потенцијал за развој, фармацевтската компанија создава план за клинички развој кој содржи неколку фази на клиничко испитување (фаза I-III). Во секоја фаза се спроведува најмалку едно клиничко испитување, спонзорирани од фармацевтската компанија. Мониторите се инволвирани во сите фази на клиничкото истражување и во сите етапи од секое поединечно клиничко испитување. Мониторот може да биде вработен директно во фармацевтската компанија или во договорната истражувачка организација (Contract Research Organization - CRO).

Мониторите треба да бидат соодветно обучени и да имаат претходно научно и/или истражувачко знаење, за да можат соодветно да го мониторираат клиничкото истражување. Квалификациите на мониторите мора да бидат документирани.

Мониторите мора во детали да се запознаени со испитуваниот производ, протоколот на истражувањето, процедурата за добивање на информирана согласност и со сите останати пишани информации кои ќе им бидат дадени на испитаниците (картички за идентификација, дневници и сл.), со стандардните оперативни процедури на спонзорот/фармацевтската компанија, Добрата клиничка практика и сите други применливи регулаторни барања.

Улога и задолженија

Задолженијата на мониторите се обемни и комплексни и вклучуваат координирање и обединување на повеќе различни функции. Мониторот има задача:

- Да биде основна линија на комуникација помеѓу спонзорот и истражувачот.
- Да потврди дека истражувачот има соодветни квалификации, искуство и ресурси за соодветно и безбедно да го спроведе клиничкото истражување.
- Да потврди дека испитуваниот производ:
 - е чуван во соодветни услови и дека го има во доволни количества за целото клиничко испитување;
 - е даден само на испитаници за кои е одобрено да го примат во дози специфицирани во протоколот;
 - испитаниците добиле јасни инструкции како правилно да го употребуваат, чуваат и вратат испитуваниот производ;
 - враќањето и приемот на испитуваниот производ е контролирано и документирано;
 - уништувањето на неискористениот испитуван производ е во согласност со регулаторните барања;
- Да потврди дека истражувачот го следи одобрениот протокол и сите одобрени амандмани, доколку има такви.
- Да потврди дека е добиена информирана согласност од секој испитаник пред да се започне со каква било процедура поврзана со истражувањето.
- Мора да осигури истражувачот да ја добие актуелната Брошура за Истражувачот, сите документи и сите материјали неопходни за непречено спроведување на истражувањето.
- Да се осигури дека истражувачот и неговиот тим ги имаат сите неопходни информации за правилно спроведување на испитувањето.
- Да потврди дека истражувачот и неговиот тим точно и правилно ги спроведуваат сите задолженија поврзани со испитувањето во согласност со протоколот или кој било друг писмен договор помеѓу спонзорот и истражувачот и дека овие задолженија не се делегирани на трети неовластени лица.
- Да потврди дека истражувачот вклучува во испитувањето само испитаници кои се во согласност со инклузионите и ексклузионите критериуми на одобрениот протокол.
- Дава извештај за стапката на вклучување на испитаници.
- Да потврди дека изворните податоци и сите останати записи од клиничкото истражување се точни, комплетни и ажурирани.
- Да потврди дека истражувачот ги обезбедува сите неопходни извештаи, нотификации и поднесоци и дека овие документи се точни, комплетни, на време подготвени, читливи, со точена датум и идентификација на истражувањето.
- Да врши проверка на точноста и комплетноста на тест-листите. Осигурува дека сите податоци се правилно внесени и конзистентни со изворните податоци.
- Утврдува дали сите несакани настани се соодветно пријавени и во границите на временските рамки кои се поставени од Водичот за Добрата клиничка практика, етичките комитети, спонзорот и актуелната регулатива.
- Утврдува дали истражувачот ја одржува есенцијалната документација¹
- Ги документира девијациите од протоколот, стандардните оперативни процедури, добрата клиничка практика и применливите регулаторни барања и презема соодветни активности со цел да се спречи повторна нивна појава.

Преглед на мониторинг визитите

Визита на иницијација:

Визитата на иницијација се прави на почетокот на клиничкото истражување веднаш по добивањето на одобрение за спроведување на клиничкото истражување од етичките комитети и регулаторните органи. На оваа визита мониторингот се среќава со главниот истражувачот и целокупниот истражувачки тим. Со оваа визита целта е да се осигури дека истражувачкиот тим е запознаен со протоколот, процедурите, начелата на Добрата клиничка практика и сите логистички аспекти на спроведувањето на студијата.

Мониторинг визити:

Мониторинг визитите се прават за време на целиот тек на клиничкото истражување, вообичаено во интервал од

6 до 8 недели, во зависност од типот на истражувањето, терапевтското подрачје, бројот на вклучените испитаници. Редовните мониторинг визити имаат за цел да се провери дали се следи протоколот на истражувањето, процедурите и начелата на Добрата клиничка практика. Да се провери точноста и комплетноста на податоците во тест-листите во однос на изворните документи. Да се осигури точно и навремено пријавување на сите несакани настани. Да се проверат условите на чување на испитуваниот производ, нивното точно дозирање и употреба и отчет на бројната состојба. Се разговара со истражувачот за текот на регрутирањето на испитаниците. Се идентификуваат и решаваат сите проблеми кои може да настанат во текот на испитувањето.

Визита на затворање:

Ова е последната визита која се прави на местото на спроведување на истражувањето. Визитата на затворање се прави кога сите испитаници завршиле со сите активности на испитувањето и кога сите податоци се проверени и потврдени. Со оваа визита се има за цел да се потврди 100% отчетност на истражувачкиот производ т.е. дека сите останати количини од истиот се отстранети/уништени во согласност со регулаторните барања. Да се потврди присуството на сите неопходни документи и да се осигури дека ќе бидат правилно архивирани и чувани во согласност со начелата на Добрата клиничка практика.

Извештај за мониторинг визитите

Мониторот има должност да поднесе писмен извештај на спонзорот по секоја мониторинг визита или која било комуникација со истражувачот поврзана со испитувањето. Во извештајот задолжително треба да стои датум на визитата, место на истражување, име на мониторингот како и имињата на истражувачот и другите членови на истражувачкиот тим со кој бил во контакт. Извештајот треба да содржи краток опис на сите негови активности за време на визитата, кои аспекти од испитувањето биле проверени, дали биле идентификувани одредени проблеми или девијации од протоколот и процедурите, а доколку биле, да даде предлог за нивно решавање. Извештајот дополнително се проверува од спонзорот.

Кариерен избор

Сè построгата и покомплексна регулатива за спроведување на клинички испитувања, од една страна, и големиот притисок на фармацевтските компании да ја докажат безбедноста и ефикасноста на своите лекови, а во исто време да останат во рамките на зададените буџети, од друга страна, ја прави улогата на мониторингот се позначајна, а професијата сè побарана.

И во Македонија има неколку Договорни истражувачки организации кои долги години работат и успешно спроведуваат клинички истражувања. Ова отвора нови можности и за фармацевтите во Македонија за еден поразличен кариерен избор.

М-р. Милица Жугиќ

Користена литература:

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)
2. Упатство за начелата на добрата клиничка пракса („Службен весник на Република Македонија“ бр. 106/07),
3. eBook To be a CRA - Institute of Clinical Research
4. http://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_research_associate



КРВОДАРИТЕЛСТВОТО ВО ОПШТИНА ДЕЛЧЕВО ВО ПЕРИОД ОД 2000 ДО 2014 ГОДИНА - АНАЛИЗА НА БРОЈОТ И СТРУКТУРАТА НА КРВОДАРИТЕЛИТЕ И ПРОМОТИВНИТЕ АКТИВНОСТИ

Вовед

Доброволното дарување на крв претставува израз на етички, хуманитарни, морални и патриотски вредности, а истовремено и граѓанска должност и обврска на секој човек. Човековата крв е лек кој единствено може да се обезбеди со дарување. Да се дарува крв и да се спаси животот на беспомошниот и повредениот кого не го познаваме и кого нема веројатно никогаш да го запознаеме, претставува нешто најубаво и тоа е најблагородно дело кое може да го

исполни човекот.

Да се мотивираат луѓето за дарување на крв во услови на транзиција е многу одговорна и тешка задача, која опфаќа низа активности со кои треба да се влијае врз промената на човековите ставови и однесувања и тоа од најмала возраст кога настанува примарната социјализација на личноста.

Нашата држава е мултинационална и мултикултурна, но сепак постои контрадикторност помеѓу начинот на кој на-

селението размислува за крводарувањето како и за начинот кога и како да се дарува крв. Со низа активности ќе се модифицира мислењето на јавноста врзано со предрасуди, стравови, табуа и отпори кон дарувањето на крв.

Граѓаните знаат дека од хумани причини би требало да даруваат крв за блиски или непознати лица, но тие најчесто не даруваат од страв, од последица од загуба на крв, верски и други предрасуди, немање време или недоволна и погрешна информација. Затоа е потребна активна соработка преку информативните медиуми: телевизија, весници, радио, информативни брошури и други пропагандни средства.

Не постои група на население кое се наоѓа на листа на најредовни крводарители. Најсигурен крводарител е оној што дарува крв редовно, без оглед каде се наоѓа. Заради тоа, голем дел од напорот за регуртирање се посветува на задржување на крводарителите, област во која персоналот за собирање на крв има особено влијание.

Добар дел од вниманието се посветува и на обуката на луѓе кои имаат контакт со крводарителите, бидејќи ќе се уништи секаков напор на маркетингот, ако дарителот имал лоши искуства со претходните крводарителства. Затоа, за собирање на крв се одбира персонал кој е друштвен и позитивен. Важно е донаторот (дарителот) да се смета за клиент кој доаѓа да даде нешто, а кој за возврат не добива ништо. Само добриот пристап и добриот етички однос спрема дарителот може да биде надомест за тоа.

Промоцијата како начин за масовна комуницирање е еден од основните елементи на маркетингот кој го користи Ц.К. на Р. Македонија, за исполнување на програмата за организирање и унапредување на крводарителството во Р. Македонија.

Цел на истражувањето

Цел на истражувањето е:

- да направиме анализа на реализираните крводарувања во однос на планираните во подрачјето на Општина Делчево и Македонска Каменица во периодот од 2000 до 2014 година.
- Да ги прикажеме мотивите за крводарување и влијанието на промотивните активности

Материјали и методи

Поставените цели ќе ги реализираме преку:

- Анализа на податоците од Општинска организација на Црвен крст Делчево за бројот, структурата и реализацијата на планираните крводарувања во периодот од 2000 до 2014 година
- Анкетирани се 90 испитаници за мотивот за дарување на крв, со цел да се утврди главната мотивирачка причина за дарување на крв.

Податоците се обработени и претставени табеларно и графички по години како планирани и реализирани крводарувања и изразени во проценти

Одговорите се анализирани, групирани по искажаниот мотив и резултатите се прикажани табеларно и графички и изразени како процент од вкупниот број испитаници.

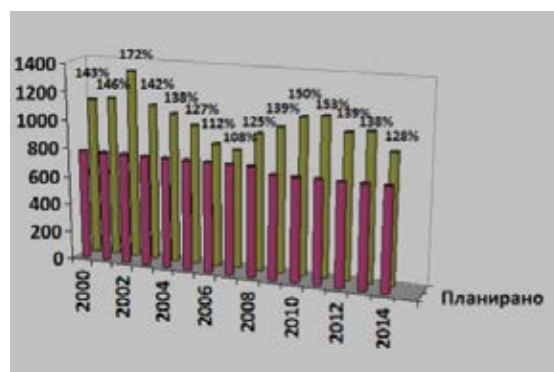
За обработка на податоците е применет дескриптивен метод со табеларно и графичко прикажување на резултатите. Добиените резултати од истражувањето се соодветно дискутирани и извлечени се прикажаните заклучоци.

Резултати и дискусија

1. Реализирани крводарувања во однос на планираните во подрачјето на Општина Делчево и Македонска Каменица во периодот од 2000 до 2014 година

Табела 1. Преглед на планирани и реализирани крводарувања за периодот од 2000 до 2014 година во ООЦК Делчево

година	Планирано	реализирано	процент
2000	774	1110	143%
2001	774	1129	146%
2002	774	1327	171%
2003	774	1100	142%
2004	774	1050	138%
2005	774	984	127%
2006	774	868	112%
2007	774	835	108%
2008	774	965	125%
2009	730	1020	139%
2010	730	1100	150%
2011	730	1118	153%
2012	730	1022	139%
2013	730	1043	138%
2014	730	914	128%
Вкупно	11346	15585	137%



Графикон 1. Графички приказ на планирани и реализирани крводарувања.

Во периодот од 2000 до 2014 година во Делчево и Македонска Каменица се собрани вкупно 15.585 крвни единици. Во сите години е надминат планот од планираните крводарувања.

Најголем број крводарувања се реализирани во 2002 година, планот е реализиран со 171%, т.е. со соберени 1.327 крвни единици, а најмал број собрани крвни единици имаме во 2007 година кога е надминат планот со реализација од 108%, односно соберени се 835 крвни единици.

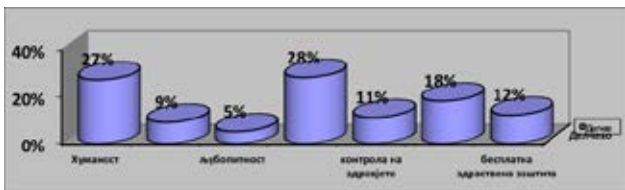
Во Општина Делчево и Македонска Каменица еднаш месечно се организираат крводарителски акции во соработка со РЦ/СТМ – Делчево, РЦ/СТМ - Штип, ИТМР-Скопје и ООЦК-Делчево.

Општина Делчево е лидер во доброволното крводарителство во Р. Македонија, според бројот на жители и со тоа се наоѓа на четвртото место.

2. Мотиви за дарување на крв

Табела 3. Што ги мотивира крводарителите да даруваат крв

МОТИВИРА	вкупно	Проценти
хуманост, гордост да се помогне, спасување на живот	27	25%
чувството дека прави нешто добро	9	8%
љубопитството	5	5%
срдечен прием	28	25%
контрола на здравјето	11	10%
2 слободни дена	18	16%
користење на бесплатна здравствена заштита	12	11%



Графикон 6. Графички приказ на мотивот за дарување на крв

Во изработката на овој труд е вклучен и анкетен прашалник со кој се опфатени 110 крводарители со старосна граница од 18 до 65 години, како и различни профили на професии, како работници во производството, рударски работници, полицајци, невработени, пензионери, ученици и студенти. Спроведена е анкета меѓу крводарителите на крводарителските акции одржани на ден 5. 9. 2013 година во општина Делчево.

Што ги мотивира крводарителите да даруваат крв?

- Испитани се 110 крводарители.
- 25% од нив одговорија дека ги мотивира хуманост, гордост да се помогне, спасување на живот.
- 8% одговорија дека мотивот е чувството дека прават нешто добро.
- 5% од крводарителите одговорија дека даруваат прв пат и секако од љубопитство.
- 25% од нив рекоа дека се повеќекратни дарители, дека секако хуманоста ги мотивира, но најмногу истакнаа за срдечниот прием од екипата на акциите.
- 10% од испитаниците одговорија дека, покрај другото, го контролираат и сопственото здравје.
- 16% од крводарителите исто така покрај хуманоста истакнаа дека голем мотив им се и двата слободни дена. Испитаниците беа рударски работници.
- 11% од нив истакнаа дека користењето на бесплатна здравствена заштита им е голем мотив.

Сите испитаници истакнаа дека, пред сè, нивен главен мотив е спасувањето на човечки живот.

Колку повеќе се прави истражување за мотивација и искуството на доброволните крводарители, толку повеќе ќе се разбере на кој начин да ги мотивираме повторно да даруваат крв, со цел да станат активни и редовни крводарители.

Доделувањето на признанија за редовните дарители е секогаш прифатливо, пожелно и треба да се стимулира, за нив се важни и бенефициите за ослободување од плаќање на партиципација при користење на одредени видови

здравствена заштита и користење на два слободни дена од работа или настава, исто така од големо значење за нив е добриот и срдечен прием од екипата која работи со крводарители. Од големо значење е и добриот етички однос и доверливоста, кои се битен елемент и витален дел од професионалното однесување.

Заклучок

- Крводарителската служба се занимава со сигурно и безбедно прибирање на крв и крвни продукти.
- Крводарителските акции секогаш се одржуваат на достоинство ниво со голема одговорност, добар пристап и прием на крводарителите, активно учество во едукацијата, со продлабочување на знаењата за крводарителството меѓу младите.
- Во општина Делчево има тренд на зголемување на крводарителството и задржување на крводарителите во голема мерка заради добриот етички однос кон крводарителите и со низа промотивни активности за информирање и мотивирање.
- Трансфузиолошките служби ги следат новините во стандардните оперативни постапки и воведуваат цврста регулатива во сите сегменти од својата дејност. Секоја трансфузиолошка служба има подготвено сопствен водич, правилник или стандардни постапки за работа кои ги опфаќаат сите активности кои се однесуваат на крводарителите.
- Црвениот крст на Република Македонија е доследен во подготвување на стратегија за промоција на крводарители при што се делува на психоефективна мотивација на потенцијалните дарители на различни начини и со различни средства. ■

Лимонка Стоименовска¹, Бистра Ангеловска²

¹ Регионален центар/Служба за трансфузиона медицина - Делчево;

² Факултет за медицински науки - УГД, Штип

Користена литература:

1. Промотивни активности во крводарителската дејност, Прв симпозиум за крводарителството, Штип, 1993
2. Прв Симозиум за обука на мотиватори во крводарителството, Струга, мај 2005 година
3. Камчев, Н. (2006). Прирачник за едукација на мотиватори во крводарителството – Скопје
4. Панова.Г. - Нега на болен . Штип, 2009
5. Едукација и перспективи во крводарителството, Втор симпозиум, Маврово, 1996 година
6. Миленка Благоевска, Актуелности во Трансфузиологијата, Скопје, 1997
7. Responsibilities of health authorities in the field of blood transfusion, Recommendation No. R (88) 4 and explanatory memorandum, Council of Europe, 1998
8. Blood programme Quality manuel, International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, 1998
3. <http://www.macedonia.yoolk.com/listings/mk27596>
4. www.skopje-redcross.org.mk/cka



ДЕЦА СО НИЗОК РАСТ СО ИНТРАУТЕРИН ЗАСТОЈ ВО РАСТ-РОДЕНИ МАЛИ ЗА ГЕСТАЦИСКА ВОЗРАСТ

Здрави донесени новороденчиња се раѓаат со телесна тежина помеѓу 3.000 и 4.200 грама, со должина помеѓу 49 и 51 см. Дефиниција за дете мало за гестациска старост (small for gestational age, SGA) претставува дете со родилна тежина, односно родилна должина која отстапува повеќе од 2 стандардни девијации под просекот за телесна тежина, односно телесна должина, за новороденчиња со иста гестациска возраст во одредена популација. Бебињата можат да бидат супкласифицирани како SGA за тежина, за должина, или заедно за должина и тежина. Исто така, бебињата кои имаат помал обем на главата треба да бидат препознаени

Малата телесна тежина останува како главна причина за морбидитетот и морталитетот во раната детска возраст и детството во целиот свет.

Околу 5% од децата се раѓаат со мала тежина или должина за гестациската возраст.

Интраутериното заостанување во растот (intrauterine growth retardation, IUGR) означува забавеност на пренаталниот раст и се однесува за децата кои се родени мали за гестациска возраст.



Близначиња по износена бременост: а.) непосредно по раѓањето б.) по една година со евидентен неуспех во надоместување на растот

Причините за деца родени SGA или IUGR можат да бидат од страна на мајката, од страна на плацентата, или од страна на фетусот. Од страна на мајката најчести причини се: потхранетост на мајката, многубројни бремености, пушење, голема надморска висина, инфекции како што се цитомегаловирус, токсоплазмоза, сида, и токсини како на пример алкохол. Плацентарни причини се васкуларни аномалии на плацентата, како и инсуфицијенција на пла-

центата. Фетусни причини се генетски синдроми (Тарнеров синдром, Тризомија 13, Тризомија 18, Силвер-Раселов синдром, Секелов синдром, Блумов синдром) и нарушување на лачење на инсулинот (агенезија на панкреас или лепрешеунизам). Но, сепак кај 50% од децата родени SGA причината останува непозната.

Како клиничари, најчесто поставувано прашање од страна на родителите по соопштување на дијагнозата кај родени мали за гестациска старост е дали моето дете ќе порасне и ќе ја достигне висината на врсниците. Најголемо надоместување на растот се случува во текот на првата година и до крај на завршување на втората година од животот. Некаде околу 10% од новородените родени мали за гестациска старост не ја надоместуваат должината/висината до крај на втората година од животот. Децата од оваа група кои не ја надоместуваат висината до крајот на втората година имаат седум пати поголем ризик да бидат со низок раст на 18 години и ако не се лекуваат, остануваат пониски за 15 до 20 см од нормалната адултна популација. Конкретно девојките се високи од 145 до 150 см, а машките од 157 до 162 см. На децата кои се родени пред термин (предвременно родени), а се мали за гестациска старост, им се потребни повеќе од четири години за да ја достигнат нормалната висина. За предвременно родени ги сметаме оние новороденчиња кои се родени пред 37 гестациска недела.



Близначиња на возраст од три години. Евидентно е дека нема надоместување на висината кај близначето од десната страна

Статистиката укажува на интересен податок дека 22% од возрастните со низок раст се родени мали за гестациска старост, кои не ја надоместиле висината.

Сепак добро е што најголем број од децата родени SGA или IUGR ја постигнуваат нормалната висина (90%) преку фазата на забрзан раст кој обично завршува до крајот на втората година. Светските препораки кои се однесуваат на деца родени SGA се дека тие треба да се мерат во тежина, должина и обем на глава на секои три месеци во првата година од животот, и секои шест месеци потоа.

Патофизиолошките механизми кои би можеле да доведат до забавен раст кај овие деца не се доволно јасни, но кај некои од нив намалена е спонтаната секреција на хормонот за раст како и некои од факторите на хормонот за раст (IgF1, IgF2, IgFBP3).

Многубројни се студиите кои објавуваат последици од раѓањето SGA или IUGR деца. Во пубертетот некои адолесценти имаат редуцирана овулациска функција, зголемена секреција на адренални и оваријални андрогени поради што може да се јави предвремена адренарха, а тоа значи пубична и аксиларна влакнатост. Може, исто така, да дојде до предвременно започнување на пубертетот.

Од метаболички причини може да се јави зголемено абдоминално масно ткаење и хиперинсулинемија. Адултите се склони кон кардиоваскуларни заболувања и мозочен удар. Намалувањето на коскениот минерален дензитет е еден основните проблеми со кои се соочуваат децата од оваа група и затоа треба да се пристапи сериозно.

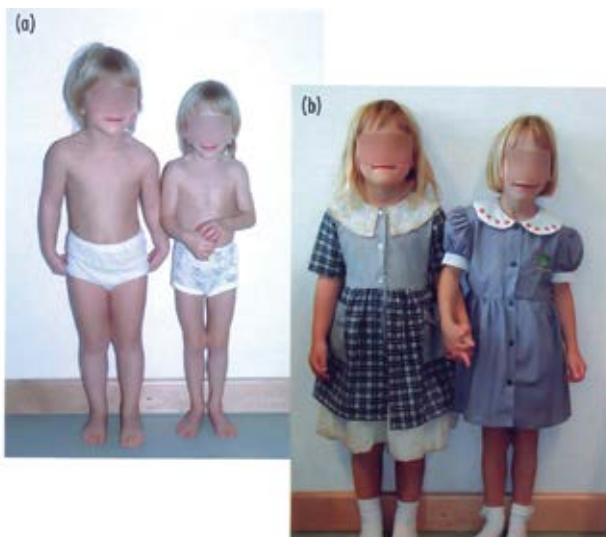
Можат да се појават и невролошки проблеми, како и психолошки последици.

За навремено поставување на дијагноза и лекување, основна препорака е мониторингот на растот кај SGA. На овој начин може навремено да се детектира дека детето не ја достигнува висината и навреме да се упати кај специјалист ендокринолог кој ќе ги направи сите потребни иследувања на проценка и дефинирање дали треба да се премине кон лекување.

ТЕРАПИЈА СО ХОРМОН ЗА РАСТ

Терапијата на децата родени SGA или IUGR со хормон за раст е започната уште пред 15 години, но во 2003 година е одобрена од Комитетот на Европската унија за регистрација на медицински производи. Резултатите од многубројните студии покажуваат дека терапијата со хормон за раст има позитивен резултат на финалната висина кај овие деца. Кај децата родени мали за гестациска старост, најважно е навремено поставување на дијагноза, следење дали ќе се постигне catch up на висината и соодветно доколку не се постигне, да се започне со терапија со хормон за раст.

Интернационалните консензуси препорачуваат терапијата со хормон за раст да започне во периодот 2-4 години кај деца со SGA кои не постигнале catch up на висината. Иницирањето на терапијата на помлада возраст резултира со подобри резултати, односно постигнување на поголема висина во адултно доба. Ефектите на терапијата со хормон за раст е и во зависност од дозата (0,03-0,06 мг/кг/ден) и од возраста кога е започнато лекувањето. Долготрајната терапија со хормон за раст овозможува 98 % од децата да ја постигнат таргетираната висина.



Близначки-а.) на возраст од четири години б.) на возраст од 5 години има надоместување на висината кај близначето од десната страна на фотографијата, но по воведување на терапија со хормон за раст

Постојат докази дека терапијата со хормон за раст полно влијае на коефициентот на интелигенција кај SGA ниски деца. Останати позитивни ефекти од терапијата се намалување на масното ткиво, зголемување на мускулната маса, нормализација на систоличкиот и дијастоличкиот

притисок, како и отстранување на опасноста од кардиоваскуларни болести и мозочен удар. Исто така ја зголемува густината на коските (коскено-минарален дензитет) и го подобрува психосоцијалниот статус. Можеме да заклучиме дека лекувањето со хормон за раст ги надминува границите на висината и во основа постигнува подобрување на целокупниот здравствен статус на децата.

Навременото поставување на дијагноза е круцијално за навремено започнување со лекувањето и за да се постигнат максимални резултати и придобивка за детето. Улогата на педијатарот ендокринолог е клучна во системот на грижа за децата од оваа група. Но во исто време родителите, старателите, матичните педијатри, фамилијарните лекари, наставниците во градинките и др., се многу важна алка во системот за навремено препознавање на SGA и секако упатување кај педијатар ендокринолог секогаш кога постои сомневање. Растот е вистински показател за целокупниот здравствен статус на секое дете, поради што треба да му се посвети големо внимание во секој сегмент низ животот. ■

Доц. д-р Марина **Крстевска-Константинова**
универзитетска Клиника за детски болести - Скопје



РЕГУЛАТОРНИ АСПЕКТИ НА ИСПИТУВАЊЕ НА СТАБИЛНОСТ НА МОНОКЛОНАЛНИ АНТИТЕЛА

1. Тестови за определување на стабилност на препарати на моноклонални антитела

Познавањето на хемиската структура на моноклоналните антитела е клучна за дизајнирање на студии на стабилност кои овозможуваат ефективна идентификација на деградациските продукти и евалуација на нивното влијание врз квалитетот и безбедноста на производот.

Светската здравствена организација (WHO) во својот водич за квалитет, безбедност и ефикасност на биотерапевтски производи добиени со рекомбинантна ДНК-технологија и Европската медицинска агенција (EMA), во својот водич за производство и контрола на квалитет на моноклонални антитела ја нагласуваат потребата од развој на детален протокол за тестирање на стабилност на активната компонента и финалниот производ од аспект на пропишани услови на чување и рок на употреба. Последователно, производителот треба да развие програма за следење на стабилност која гарантира детекција на промени во квалитетот и потенцијалноста на производот. Примарните податоци кои одат во прилог на пропишаниот период на чување за активната компонента или финалниот производ треба да бидат базирани на долгорочни студии на стабилност спроведени во реални услови и време, во временски период кој го надминува предвидениот рок на употреба на препаратот.

Евалуација на стабилноста на моноклоналните антитела се врши врз основа на следниве параметри :

- (1) потентност, преку студија за биолошка активност
- (2) степен на чистота и квалитет, преку соодветни физичко-хемиски, биохемиски и имунолошки методи за анализа на молекуларниот ентитет и квантитативна детекција на деградациски продукти.
- Карактеристиките на моноклоналните антитела кои се следат со цел евалуација на стабилност на крајните производи вклучуваат :
 - (1) изглед на производот- боја и опалесцентност за раствори и суспензии, додека за прашоци наменети за реконституција се врши мониторинг на боја, текстура и време на дисолуција, како и присуство на видливи честички
 - (2) рН вредност на раствори/суспензии за оптимизирање на услови на стабилност
 - (3) присуство на агрегати/ капки од силиконско масло - броење на честички
 - (4) дистрибуција според големина, деградациски продукти, димери, агрегати, квантификација, идентификација, адсорпција, физички промени- size exclusion хроматографија
 - (5) дистрибуција според големина, деградациски производи, идентификација, хемиски промени - капи-

ларна електорфореза

- (6) аминокиселинска секвенца- пептидно мапирање
- (7) адсорпција и друг вид загуба на протеини- анализа на вкупни протеини
- (8) идентификација и квантификација на биолошки и деградациски производи -HPLC

2. Регулаторни аспекти при тестирање на стабилност на моноклонални антитела

Стабилноста на препаратите на моноклонални антитела се испитува според водичите на Интернационалната конференција за хармонизација на техничките барања за регистрација на фармацевтски препарати за хумана употреба (ICH).

1. ICH Q2(R1) водичот ги дефинира параметрите на валидација на аналитичките методи вклучени во апликацијата за добивање на одобрение за ставање во промет на нов лек. Валидацијата се однесува на: идентификациски тестови, квантитативни тестови за содржина на онечистувања, лимит тестови за контрола на онечистувања и квантитативни тестови за определување на содржина на активна компонента во примероци од активна супстанција и финален производ. Валидациските карактеристики вклучуваат : точност, прецизност, повторливост, интермедијарна прецизност, специфичност, лимит на детекција, лимит на квантификација, линеарност и опсег.

2. ICH Q5C водичот го регулира квалитетот на биотехнолошки производи преку тестирање на стабилност на биолошки / биотехнолошки производи. Барањата наведени во водичот се однесуваат на добро карактеризирани протеини и полипептиди, нивни деривати и продукти изолирани од ткива, телесни течности, клеточни култури или се добиени со рекомбинантна ДНК-технологија. Според тоа, овој документ се однесува на производи на цитокини, еритропоетини, плазминогени активатори, плазма фактори, хормони и фактори на раст, инсулини, моноклонални антитела и вакцини кои содржат добро карактеризирани протеини и полипептиди.

Избор на серии на балк (bulk) материјал и примероци на готови производи за испитување на стабилност

Условите за складирање на активната супстанција како балк (bulk) материјал по производство, но пред финална формулација се утврдуваат врз основа на податоци за стабилност од најмалку 3 серии за кои производството и складирањето се претставени на индустриската скала на производство. Во случај на период на складирање подолг од 6 месеци, при поднесување на барање за пуштање во промет потребно е да се достават податоци

за следен на стабилност на биотехнолошкиот производ во период од најмалку 6 месеци. Ако периодот на складирање е пократок од 6 месеци, минималните податоци на стабилност при иницијалното поднесување на барање се определуваат индивидуално за секој препарат (case-by-case основа). Квалитетот на сериите на активна супстанција опфатени со тестовите на стабилност треба да го одразуваат квалитетот на материјалот користен во претклинички и клинички студии и материјалот користен при производство на финалниот производ.

При производство на одредени биолошки/биотехнолошки производи квалитетот и контролата на одредени интермедиери може да биде од критично значење за производството на финалниот производ. Производителот треба да ги идентификува интермедиерите и да генерира податоци од сопствени иследувања и процесни ограничувања кои гарантираат нивна стабилност во границите на развиениот процес.

Податоци за стабилност на финалниот производ се добиваат со испитување на најмалку три серии на финален производ во репрезентативна амбалажа. Ако е возможно, примероците од финални производи вклучени во тестирање на стабилност треба да бидат земени од различни серии на балк материјал. При поднесување на барање за одобрение за ставање во промет на финалниот производ треба да се достават податоци од студии на стабилност кои опфаќаат период од најмалку 6 месеци, кога периодот на чување е подолг од 6 месеци. Бидејќи рокот на употреба на финалниот производ е дефиниран врз основа на податоците од студии на стабилност во реално време и температура, потребно е дополнително обновување на податоците за иницијална стабилност преку процесите на контрола на квалитет и евалуација. Квалитетот на финалниот производ треба да го одразува квалитетот на материјалот користен при претклинички и клинички студии.

Кога производот е дистрибуиран во серии со различни волумени на полнење, единици или маса, примероците кои треба да се вклучат во студиите на стабилност се избираат со матрикс систем и/или со групирање. Матрикс системот претставува статистички дизајн на студиите на стабилност во кој различни фракции на примероци се тествани на различни точки. Истиот се применува само ако постои соодветна документација која потврдува дека стабилноста на испитуваните примероци ја прикажува стабилноста на сите примероци. Дизајнот на протокол кој вклучува групирање подразбира дека стабилноста на интермедијарните примероци е претставена со стабилноста на одбраните примероци.

Профил кој укажува на стабилност

Генерално, не постои единствен тест за стабилност или параметар кој ги дава карактеристиките на стабилност на биолошки/биотехнолошките производи. Производителот треба да предложи профил на стабилност кој ќе докаже со сигурност дека промени во идентитетот, чистотата и потентноста на производот може да бидат детектирани. Изборот на тестови кои се вклучуваат во студиите на стабилност се специфични за производот.

1. Потентност

Тестирање на потентноста е дел од студиите на стабилност доколку производот е поврзан со дефинирана и мерлива биолошка активност. Потентноста претставува

специфична способност на производот да го постигне предвидениот ефект. Истиот се заснова на мерење на одредена карактеристика на производот и се одредува со соодветен квантитативен метод. Студиите на потентност треба да се изведат во соодветни временски интервали дефинирани во протоколот за стабилност, а добиените резултати треба да се изразат во калибрирани единици на биолошка активност, калибрирани според национални или интернационални стандарди.

Потентноста на одредени биолошки / биотехнолошки производи зависи од конјугација на активната компонента или врзување за адјувант. Дисоцијација на активната компонента од носачот треба да се испитува во real-time/real-temperature студии, вклучувајќи услови при транспорт. Одредувањето на стабилност на вакви продукти може да биде отежнато бидејќи во одредени случаи, in vitro тестовите за биолошка активност и физичко-хемика карактеризација даваат несоодветни резултати. Овие ограничувања се надминуваат со примена на соодветни сурогат тестови.

Степен на чистота и молекуларна карактеризација

Степенот на чистота на биолошки/биотехнолошки производи е релативен параметар на стабилност, бидејќи нејзиното определување е екстремно тешко. Според тоа, чистотата на овие производи се определува со примена на повеќе од еден комплементарен метод, бидејќи добиените вредности се специфични за секој метод. При тестирање на стабилност, тестовите за чистота се насочени кон определување на деградациски продукти. Границите на прифатлива деградација се изведуваат од аналитичките профили на примероци на активна компонента и финален производ вклучени во претклинички и клинички студии. Примената на релевантни физичко-хемика, биохемика и имунохемика аналитички методи овозможува комплетна карактеризација на активната супстанција и/или финалниот производ, како молекуларска големина, полнеж, хидрофобност и прецизна детекција на деградациски промени кои се резултат на деаминација, оксидација, сулфоксидација, агрегација или фрагментирање при чување. За таа цел се применуваат методи како електрофореза, вклучувајќи SDS-PAGE, имуноелектрофореза, Western blot, изоелектрофокусирање, HPLC, вклучувајќи реверзно-фазна хроматографија, гел филтрација, јонска имена, афинитетна хроматографија и пептидно мапирање.

Ако при долготрајни, забрзани и/или стрес студии на стабилност се детектираат значајни квалитативни и квантитативни промени кои укажуваат на деградација на производот, треба да се земат предвид потенцијалните ризици и потребата од карактеризација и квантификација на деградациските продукти при долготрајните тестови на стабилност.

Останатите карактеристики на производот кои не се специфични за биолошки/биотехнолошки производи, а треба да бидат мониторираани се:

(1) Визуелен изглед на производот - боја и опалесцентност за раствори/суспензии и боја, текстура и време на дисолуција за прашоци, присуство на видливи честички во раствори или по реконституција на прашоци или лиофилизирани погачи, pH и влага за прашоци и лиофилизирани производи.

(2) Тестови за стерилност или нивни алтернативи (пр. тестови за интегритет на амбалажа и затворачи) треба да

се изведуваат најмалку на почеток и крај на предвидениот рок на употреба.

(3) Адитиви, како стабилизатори и конзерванси или ексципиентите може да подлежат на деградација за време на предвидениот рок на употреба. Доколку за време на прелиминарните студии на стабилност е утврдено дека деградацијата на горенаведените материјали има негативен ефект врз квалитетот на финалниот производ, потребен е мониторинг на реакциите на нивна деградација за време на студиите на стабилност.

Забрзаните тестови и тестови во стрес-услови за стабилност

Забрзаните тестови за стабилност даваат значајни податоци за рокот на употреба, податоци за стабилност на производот потребни за понатамошен развој (прелиминарна проценка на предложените промени во производството како формулирање, scale-up итн.) и податоци кои овозможуваат дефинирање на деградациониот профил на активната компонента или финалниот производ.

Студиите на стабилност во стрес-услови овозможуваат информации за влијанието на случајно изложување на услови различни од пропишаните (пример при транспорт) врз стабилноста на финалниот производ, одредување на специфични параметри кои се најдобри индикатори за стабилноста на производот и определување на деградационите механизми и промените кои настануваат во пропишаните услови на чување. Условите предвидени за спроведување на забрзани и стрес тестови на стабилност (светлина, влажност, амбалажа) се одредуваат врз основа на case-by-case студии.

Интервали на тестирање на стабилност

Варијабилноста на рокот на употреба на препаратите на моноклонални составување на униформни водичи за времетраење на студии на стабилност и фреквенција на тестирање кои ќе бидат применливи за сите видови на биолошки и биотехнолошки производи. Сепак просечниот рок на употреба на најголем дел од овие производи е во опсег 0,5-5 години, па според тоа препораките во водичот се засновани на овој опсег.

Доколку рокот на употреба е помалку од 1 година, се препорачува спроведување на real-time студии на стабилност секој месец во првите 3 месеци по добивање на одобрението за ставање во промет, а потоа на секои 3 месеци. За биолошки/биотехнолошки производи со рок на употреба повеќе од 1 година, студиите се спроведуваат на секои 3 месеци во тек на првата година на чување, на секои 6 месеци за време на втората година, а потоа на секои 12 месеци. Овие интервали на тестирање се соодветни во фаза пред добивање на одобрение за ставање во промет, а по добивање на одобрението подносителот е должен да дизајнира протокол кој елиминира одредени интервали на тестирање.

3. ICH Q6B водичот се однесува на процедури на тестирање и критериуми на прифатливост на биолошки/биотехнолошки производи. Според овој водич, спецификацијата се дефинира како листа на тестови, референци за аналитички процедури и соодветни критериуми на прифатливост, како гранични концентрации, опсег или други критериуми за дадените тестови со кои се потврдува дека активната компонента или готовиот производ е прифатлив за употреба. Всушност, спецификациите претставуваат критични стандарди за квалитет кои се

предложени и оправдани од страна на производителот и одобрени од регулаторните авторитети како услов за добивање на маркетинг авторизација.

Карактеризација

Карактеризацијата на биолошки/биотехнолошки производи вклучува определување на физичко-хемиските карактеристики, чистота и онечистувања со соодветни аналитички методи. Критериумите на прифатливост треба да бидат воспоставени и оправдани врз основа на податоци за групата вклучена во претклинички и клинички студии, податоци од групата примероци користени при докажување на конзистентност на производствениот процес и податоци од студиите на стабилност.

Структурна карактеризација и потврда се врши со определување на аминокиселинската секвенца на протеинот/пептидот и споредување со аминокиселинската секвенца изведена од генската секвенца на предвидениот протеин преку метод на пептидно мапирање. Претставува метод на селективна фрагментација на производот на помали пептиди со соодветни ензими или хемиски агенси. Добиените пептидни фрагменти се анализираат со HPLC или друг соодветен аналитички метод и се идентификуваат со техники како аминокиселинска анализа, Нтерминално секвенционирање или масена спектрометрија. Доколку, според секвенционирање на генот на протеинскиот производ се очекува присуство на цистеински резидуи, потребно е определување на број и позиција на слободните сулфидрилни групи и/или дисулфидните мостови.

Од **физичко-хемиските карактеристики** значајно е определување на молекуларна маса или големина со примена на size-exclusion хроматографија, SDS-полиакриламид електрофореза, масена спектрометрија или други соодветни техники. Во одредени случаи е потребно одредување на моларна апсорптивност на производот или активната супстанција со соодветна UV/видлива бранова должина со примена на UV/VIS спектрофотометрија на раствор на протеинот со познавање на протеинската содржина. Податоци за идентитетот, хомогеноста и чистотата на активна супстанција и/или готовиот производ може да се добијат со примена на техники како полиакриламид гел електрофореза, изоелектрично фокусирање, SDS-PAGE, Western-blot, капиларна електрофореза, како и со примена на size-exclusion хроматографија, реверзно-фазна течна хроматографија, јоноизменувачка течна хроматографија и афинитетна хроматографија.

Анализата на **имунохемиските карактеристики** на моноклоналните антитела се врши со анализа на врзување на антителата за прочистени антигени и нивни региони со цел утврдување на афинитет и имунореактивност и дефинирање на релевантниот епитоп. Притоа се користат имунохемиски методи како ELISA и Western-blot.

Онечистувања и контаминенти поврзани со процес на производство се делат во три групи :

(1) Онечистувања од клеточни супстрати - протеини и нуклеински киселини од домаќинскиот организам. Се испитуваат со имунолошки метод способен за детектирање на широк опсег на протеински онечистувања, со примена на поликлонално антитело добиено со имунизација со производство на клетка минус продукт-кодирачкиот ген или други соодветни клеточни линии. Присуството на нуклеински киселини се потврдува со

хибридизациски техники.

(2) Онечистувања од клеточни култури - серум, антибиотици и сл.

(3) Онечистувања од процеси на пречистување (downstream-онечистувања) - ензими, хемиски и биохемиски реагенси (пр. цијаноген бромид, гванидин, оксидирачки и редуцирачки агенси), неоргански соли, растворувачи, носачи и лиганди.

Деградационите производи кои се јавуваат поради дејство на хидролитички ензими или хемиски агенси кои катализираат кинење на пептидните врски може да бидат детектирани со примена на HPLC, протеинско мапирање или SDS-PAGE. Деамидирани, изомеризирани, оксидирани и конјугирани форми на протеини (пр. гликозилација, фосфорилација) се детектираат и карактеризираат со хроматографски и електрофоретски техники, т.е со примена на HPLC, капиларна електрофореза и масена спектроскопија. Протеинските агрегати најчесто се анализираат со капиларна електрофореза и size-exclusion хроматографија.

Услови на спроведување на студии на стабилност

Стрес-тестирање на активната супстанција врши идентификација на евентуалните деградациони производи, дефинирање на деградационите патишта и интринзичната стабилност на активната супстанција. Стрест-тестот се изведува на една серија од активната компонента, преку испитување на влијанието на температурата, релативната влажност, оксидација и фотостабилност на активната супстанција, како и можноста за хидролиза на активната супстанција во широк опсег на рН вредности на растворот/суспензијата. Потребно е да се добијат резултати од студии на стабилност за најмалку три примарни серии на активната компонента, добиени со процес кој го симулира финалното производство, спакувани во амбалажа и затвораи идентични на пакувањето предвидено за складирање и дистрибуција.

Фреквенцијата на долготрајните студии на стабилност треба да биде соодветна за воспоставување на профил на стабилност на активната супстанција. За активни компоненти со предложен период на ретестирање од најмалку 12 месеци, долготрајни студии на стабилност треба да се изведуваат на секои 3 месеци од првата година, секои 6 месеци во тек на втората година и еднаш годишно до ретест периодот. Исто така, препорачано е спроведување на тестови на стабилност во забрзани услови на чување во времетраење од 6 месеци, вклучувајќи ги почетната и крајната точка (пр.0,3 и 6 месеци). Ако се очекува дека резултатите од забрзани тестови на стабилност ќе укажат на значајни промени, потребно е додавање на дополнителна крајна точка или вклучување на четврта точка во дизајнот на студијата.

За активни супстанции кои треба да се чуваат во фрижидер, доколку настане значајна промена во период од 3-6 месеци од тестирање во забрзани услови, предложениот период на ретестирање треба да биде заснован на real-time податоци од долготрајните тестови на стабилност. Ако настане значајна промена на активната супстанција до третиот месец, тестирањето на стабилност во забрзани услови на чување се прекинува.

За супстанции кои треба да се чуваат во замрзнувач, периодот за ретестирање се определува врз основа на real-time податоци добиени од долготрајните студии на стабилност. Во отсуство на соодветни услови за спрове-

дување на забрзани тестови на стабилност се применува тестирање на еден примерок од активната супстанција на покачена температура (пр. 5° C +/- 3° C), кое укажува на ефектот на краткотрајно изложување на активната супстанција на услови на чување различни од пропишаните.

Студиите на стабилност на готов производ се изведуваат на најмалку три примарни примероци со идентична формулација и пакување како оние предвидени за продажба, произведени со процес идентичен на индустрискиот процес на производство на серии на готови производи наменети за продажба. Притоа, потребно е да се спроведат студии на стабилност за секоја јачина и големина на пакување на готовиот производ, освен ако не се користат матрикс систем или bracketing.

Студиите на стабилност на готовите производи вклучуваат физички, хемиски, биолошки и микробиолошки особини, содржина на конзерванси (антиоксиданси, антимикробни презервативи) и функционални тестови (пр. за систем на дозирање). Накрај, критериуми на прифатливост за рок на траење на готовиот производ се дефинираат врз основа на податоците од сите спроведени студии на стабилност.

Фреквенцијата на долготрајните студии на стабилност на готов производ треба да овозможи утврдување на неговиот профил на стабилност. За готови производи со предложен рок на траење од најмалку 12 месеци, долготрајни студии на стабилност се спроведуваат на секои 3 месеци во тек на првата година, на секои 6 месеци во тек на втората година и на секои 12 месеци до предвидениот рок на употреба. Исто така, препорачано е спроведување на тестови на стабилност во забрзани услови на чување во времетраење од 6 месеци, вклучувајќи ги почетната и крајната точка (пр.0,3 и 6 месеци).

Доколку долготрајните студии на стабилност се изведуваат на 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH и се појават значајни промени во период од 6 месеци во забрзани услови, потребно е тестирање во интермедиерни услови. Значајна промена на готовиот производ се дефинира како :

1. 5% промена на почетната вредност, или неисполнување на критериумите на прифатливост при биолошки или имунолошки испитувања
2. доколку присуството на било кој деградациски производ ги надминува критериумите на прифатливост
3. доколку не се задоволени критериумите на прифатливост во однос на изглед, физички особини и функционални тестови (пр, боја, разделување на фази, ресуспендирање, цврстина)
4. доколку не се задоволени критериумите за рН или за дисолуција на 12 дозирани единици

Студиите на стабилност за готови производи спакувани во непромеабилни контејнери може да се спроведат во било какви услови на контролирана или амбиентална влажност, додека за готови производи спакувани во непромеабилни контејнери може да се спроведат во било какви услови на контролирана или амбиентална влажност.

За готови производи кои треба да се чуваат во фрижидер, доколку настане значајна промена во период од 3 до 6 месец од тестирање во забрзани услови, предложениот период на ретестирање треба да биде заснован на real-time податоци од долготрајните тестови на стабилност.

3. Параметри и методи на тестирање стабилност на моноклонални антитела^{5,6,7}

При испитување на стабилност на моноклонални антитела (активна супстанција) се опфатени следниве параметри :

1.Идентификација - пептидно мапирање

2. Големина на честички/агрегација- SDS-PAGE, капиларна гел-електрофореза и size-exclusion хроматографија (SEC). Типично, при следење на стабилност, доколку се докаже присуство на агрегати, истите се анализираат со SEC со цел утврдување на видот на врска (ковалентни,нековалентни). Гел електрофорезата има поголема индустриска примена при профилирање на моноклоналните антитела и нивни фрагменти. Разделувањето на оксидирани форми на моноклоналните антитела се постигнува со реверзно-фазна HPLC.

3. Молекулска големина - електроспреј-јонизирачка масена спектрометрија се користи за следење на масени изоформи на IgG1.

4.Слободни сулфхидрилни групи - нивното присуство се определува за време на карактеризација на mAbs Ellman-реагенс- 5,5' дитиобис (2-нитробензоева киселина)

5. Дисулфидни мостови - нивната структура се определува при поднесување на барање за BLA.Претставува особено значаен параметар за структурна карактеризација на новите моноклонални антитела со Fv фрагменти.

6. Гликозилација на тешки ланци- не е дефиниран специфичен метод, се определува само доколку е дефиниран како критичен параметар на квалитет.

7. С- и N-терминална хетерогеност на тешки ланци - хетерогеноста на С-терминалната резидуа на лизин е честа пост-транслациска модификација присутна кај IgG, но нема големо значење врз потенцијноста и безбедноста.

8.Чистота - степенот на чистота се определува со примена на SEC-HPLC, IEF, SDS-PAGE,Western blott и секвенционирање на N-терминални аминокиселини. Дополнително, се испитува микробиолошка чистота преку тест за ендотоксини (LAL)(<2.5 EU/mg), резидуални протеини и ДНК од клетка-домаќин.

9. Потентност може да се определи со биоанализите поврзани со клиничката ефикасност на моноклоналните антитела.Според ИСН водичот потребно е да се воспостави корелација меѓу очекуваниот клинички одговор и активноста при биоанализата.Често се користи повеќе од еден тест за определување на потенцијноста, најчесто користејќи клетки и животински модели. Изведувањето на овие анализи согласно GMP регулативите е особено тешко, па истите може да се заменат со сурогат анализи.

10.Стерилноста на препаратите на моноклонални антитела, според Европската Фармакопеја (E.P.2.1.6) се испитува со два методи- мембранска филтрација и директна инокулација. Пред тестирање, препаратот кој се тестира се обогатува со репрезентативни тест-организми во ниски концентрации, по што се следи нивен раст. Најчести модел микроорганизми се : Aerobic bacteria- Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas aeruginosa; Anaerobic bacterium- Clostridium sporogenes and fungi Candida albicans и Aspergillus brasiliensis. Притоа се користат два различни медиуми, течен тиогликолатен и соја казеин-дигест медиум. Примерокот е инокулиран во медиумот за растење и се инкубира во период од 14 денови. Накрај,се определува вкупната концентрација на микроорганизми, а резултатите се изразуваат во

CFU (colony forming units).

11.Квантитативна анализа на моноклоналните антитела се изведува со примена на бројни техники од аминокиселниско секвенционирање до директна квантификација на интактни протеини. Значаен метод на квантификација е масена спектрометрија, со која може да се анализираат смеси од моноклонални антитела,лек-антитело конјугати, како и квантификација на посттранслациските модификации, вклучително квалитативна и квантитативна анализа на гликозилација на моноклоналните антитела. Претходно може да се примени HPLC, јоноизменувачка или size-exclusion хроматографија, кои овозможуваат сепарација врз основа на големина, полнеж и хидрофилност/ хидрофобност.

Идентично на претходно наведеното, при испитување и следење на стабилност на готови препарати на моноклонални антитела се испитуваат следниве параметри, наведени во табела бр.3 :

1.Идентификација - капиларна IEF

2.Чистота - SEC-HPLC и тест за ендотоксини (ЛАЛ)

3.Потентност - имунолошки и биолошки анализи

4.Стерилност - тестови за стерилност дефинирани во Европска фармакопеја

5.Квантитативна анализа - масена спектрометрија, UV-детекција.

Препаратите на моноклонални антитела се најчесто лиофилизирани формулации.Поради тоа,може да се применат специфичните тестови за следење на стабилност на овие формулации. Идентификација на активна компонента во лиофилизиран производ се врши со гел филтрациона HPLC, IEF и имунодифузиона анализа, додека чистотата се следи на тест за ендотоксини (ЛАЛ), SDS-PAGE и гел-филтрациона-HPLC. ■

Милка Љончева

Користена литература:

¹European Medical Association (EMA)-Production and quality control of monoclonal antibodies, Directive 75/318/EEC, July 1995.(Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003444.pdf)

²World health organisation, WHO Guidelines of the Quality,Safety and Efficacy of Biotherapeutic Product Prepared by Recombinant DNA technology (WHO/BS/2013.2213)

³John Geigert, The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals Springer Science & Business Media, 2004 Chapter 9,pp. 246-254

⁴International Conference on Harmonisation; Final Guideline on Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products, (July 10, 1996; 61 Federal Register 36466).

⁵Dougherty, J; et al. Using PeptideMaps as Identity and Purity Tests for LotRelease Testing of RecombinantTherapeutic Proteins. BioPharm 2003,16(4): 54, 56, 58

⁶Ajay K. Banga. Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery,second edition.CRC Press,Taylor&Francis Group 2006,issue 3,p.75-81

⁷Schenerman M.A.,Sunday R.B., Kozlowski S.,Webber K., Gazzano-Santoro H., Mire-Sluis A.CMC Strategy Forum Report-Analysis and Structure Characterizationof Monoclonal Antibodies



ЦРЕВНИ ЗАРАЗНИ ДИЈАРЕЈАЛНИ ЗАБОЛУВАЊА

- Најзначајни бактериски причинители (1)

Значење на цревните заразни дијарејални заболувања

Цревните заразни заболувања се едни од најчестите заразни заболувања. Според Светската здравствена организација (WHO) и УНИЦЕФ (UNICEF), годишно се јавуваат околу 2 милијарди случаи на заболувања со дијареја (20% од сите заразни заболувања). Околу 1,9 милиони деца помлади од 5 години умираат секоја година од овие заболувања (18% од сите умрени деца помлади од 5 години), односно повеќе од 5.000 деца умираат секој ден. Овие заболувања се најчести во земјите во развој, особено во тропските предели, а 78% од смртните случаи се јавуваат во Африка и југоисточна Азија.

Цревните заразни заболувања се значајни за сите земји во светот, особено за земјите во развој каде што не се добро решени диспозицијата на фекалните и другите отпадни материји, како ниту снабдувањето со хигиенски исправна вода за пиење. Во ваквите предели овие заболувања имаат ендемично-епидемски карактер, ги има постојано со повремено избивање на помали или поголеми епидемии. Во развиените земји цревните заразни заболувања се јавуваат поради пропусти во дезинфекцијата (хлорирањето) на водата за пиење или поради грешки подготвување, чување и дистрибуција на готова храна, конзервирана храна и поради широката употреба на колективна исхрана. Овие заболувања се ризик и за патници (особено во авионскиот сообраќај на долги летови) и туристи кои добиваат т.н. „патнички пролив“ (особено за оние кои од развиени земји патуваат во земји каде што има голема фекална контаминација).

Во воени и вонредни состојби (поплави, земјотреси) доаѓа до нагло влошување на хигиенските услови, оневозможување на спроведување на основните хигиенски мерки што придонесуваат за појава и ширење на овие заболувања.

Високите летни температури, проблеми со водоснабдување, патувања, начинот на исхрана, зголемен број на инсекти и глодачи се најзначајни фактори кои го зголемуваат ризикот за заболување од цревни заразни болести.

Високите температури влијаат на побрзо размножување на бактериите и вирусите во храната и водата за пиење, како и неодржување на хигиената на потребно ниво.

Овие заболувања се пренесуваат првенствено преку загадена храна, вода и нечисти раце, во нехигиенски услови значајна улога имаат мувите. Храната е многу поволна средина за раст и размножување на микроорганизмите, особено во лето. Најзначајни видови храна поврзани со овие заболувања се: месо, јајца, овошје и зеленчук.

Резервоари на заразата се: човек (инфициран, болен или бацило-носител) и животните.

Извор на заразата се измет и урина.

Патишта на пренос се: храна, вода, нечисти раце и муви.

Влезна врата: уста.

Инфективната доза варира зависно од вируленцијата на внесените микро-организми (м.о.), чувствителноста на луѓето и нивната возраст (малите деца се многу почувствителни). За некои м.о. инфективната доза е многу мала (10-100) а за некои многу голема (105 до 108).

Ентеропатоген микроорганизам	ID
(инфективна доза)	
Shigella spp.	10-100
E.coli 0157:H7 (шига токсин)	10-100
Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum	30-100
Norovirus (Norwalk like virus)	100
Salmonella	103 - 105
Campilobacter	103 – 106
Vibrio cholera	106
ETEC (ентеротоксикогена E. coli)	108

Табела 1. Инфективна доза
(број на м.о. кои причинуваат инфекција и болест)

Сезонски варијации: Заболувањата се јавуваат преку цела година, со максимум во летните месеци.

Главни фактори поврзани со високата смртност кај пациенти со дијареја се:

- Недохранетост;
- Компликации (дехидратација, пневмонија, сепса, хемолитичко-уремичен синдром);
- Инфекции причинети од инвазивни м.о. (Vibrio cholera, Shigella, Rotavirus);
- Недостапност на рехидратација и антимикробна терапија;
- Долготрајна дијареја (подолго од 14 дена).

Патогенеза

По ингестија, патогените микроорганизми или нивните токсини ги совладуваат факторите на неспецифична одбрана на домаќинот (киселината на желудникот, слузта на цревата, нормалната цревна флора, цревната перисталтика и локалниот имунолошкиот систем). Тие причинуваат акутна дијареја заради зголемувањето на цревната секреција на електролити што предизвикува губење на вода и јони, најчесто посредувано од ентеротоксини.

Други механизми кои се важни кај хронични дијареи опфаќаат малапсорпција на хранливи материи и електролити поради оштетување на цревниот епител и промена на цревната подвижност.

Патогенеза на дијарејата кај бактериски инфекции

Патогенезата кај ентеропатогените бактерии опфаќа нивно прилепување на цревната слузокожа, колонизирање, инвазија и продукција на токсини.

1. Прилепување на цревната слузокожа

Ова е карактеристично за EPEC (ентеропатогена E. coli), EAEC (дифузно адхерентна E. coli), EAEC (ентероагрегативна E. coli), EHEC (ентерохемора-гична E. coli).

EPEC се прилепува за цревниот епител со помош на своите специфични пили. Доаѓа до зголемена концентрација на калциум во цревните епителни клетки, зголемено лачење на хлор и намалена апсорпција на натриум хлорид. Се уништуваат вилите на цревата и се формираат лезии (A/E лезии, поврзување и бришење) поради што се јавува малапсорпционен синдром.

2. Продукција на токсини

Ентеропатогените бактерии произведуваат: ентеротоксини, невротоксини и цитотоксини.

Невротоксините влијаат на автономниот нервен систем и предизвикуваат ентерични симптоми. Невротоксини се:

стафилококниот ентеротоксин b, и токсините на Clostridium botulinum и Bacillus cereus.

Ентеротоксините влијаат на епителните клетки на тенкото црево и предизвикуваат лачење на течност при што не се оштетуваат слузницата.

Ентеротоксини произведуваат: Vibrio cholerae, ETEC, Salmonella spp., Clostridium difficile – токсин A, Clostridium perfringens тип A, Campylobacter spp., Yersinia enterocolitica.

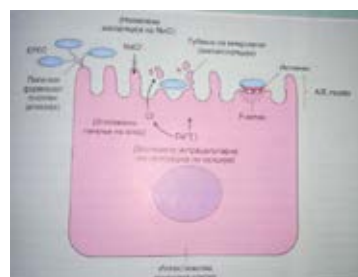
Цитотоксините ја оштетуваат слузницата преку инхибиција на синтеза на протеини при што се јавува воспалителен колитис. Цитотоксини продуцираат: Shigella dysenteriae серотип 1 (Шига токсин), EHEC 0157:H7, C. difficile и C. perfringens.

3. Инвазивност

Претставува способност за навлегување во цревната слузница и уништување на епителните клетки, што е причина за дизентеричен синдром. Инвазивни бактерии се: EIEC и Shigella spp.

Патогенеза	Начин на дејство	Клиничка слика	Агенси
Прилепување за цревниот епител	Прилепување, колонизирање и уништување на цревната мукоза	Секреторна дијареја	EPEC EAEC ETEC
Продукција на токсини: • Невротоксин	Дејство врз автономниот нервен систем	Ентерични симптоми	Стафилококен ентеротоксин b, Clostridium botulinum, Bacillus cereus
• Ентеротоксин	Лачење на течности без оштетување на цревниот епител	Водлеста дијареја	Vibrio cholerae, ETEC, Salmonella spp., Clostridium difficile - токсин A, Clostridium perfringens тип A
• Цитотоксин	Оштетување на цревниот епител	Воспалителен колитис, дизентерија	Shigella dysenteriae серотип 1, E. coli 0157:H7, Clostridium difficile – токсин B, Salmonella spp., Campylobacter spp.
Инвазивност	Навлегување во слузницата и уништување на епителните клетки	Дизентеричен синдром	Shigella dysenteriae серотип 1, Shigella sonnei, Shigella flexneri, EIEC, Campylobacter spp. Yersinia spp.

Табела 2. Механизми на патогеност на ентеропатогени бактерии



Слика 1. Патогенеза на дијареја причинета од EPEC

од 12 до 18 часа по почетокот на првите симптоми. Кај децата хипогликемијата може да предизвика конвулзии и смрт.

Salmonella

Салмонелите се причинители на црвен тифус (*Salmonella enterica serovar Typhi*), паратифуси (*Salmonella paratyphi A, B, C*) или труење со храна (салмонелози, алиментарни тоksiинфекции).

Црвниот тифус е тешко, акутно, заразно заболување кое се манифестира со бактериемија, септикемија, континуирана висока температура, хепатосплено-мегалија, кожни промени на стомакот и градниот кош. Паратифусите (A, B, C) се слични на тифусот, но со многу полесна клиничка слика. Пациентите може да имаат опстипација или дијареја.

Животните се главен резервоар за салмонели. Лугето се единствени носители за тифоидни салмонели. Овие салмонели се пренесуваат преку фекално-орален механизам на пренос, со директен и индиректен контакт, преку контаминирана вода, храна (млеко и млечни производи, овошје, зеленчук, школки), земја и инсекти.

Алиментарните тоksiинфекции ги причинуваат „нетифусни салмонели“ кои ги има околу 2500 серолошки типови. Најзначајни и најчесто се *Salmonella typhimurium* и *Salmonella enteritidis*.

Причинуваат акутни инфективни заболувања кои често се јавуваат во вид на епидемии. Заболувањата се манифестираат со гадење, повраќање, дијареја (водлеста или дезинтегрична во помал број случаи). Претставуваат ризик за постари лица и деца со намален имунитет.

Овие заболувања се зоонози, бидејќи главен резервоар и извор на заразата се домашни и диви животни (свињи, живина, говеда, овци и глодачи). Човекот е ретко извор на зараза. Салмонелите се пренесуваат преку контаминирана храна од животинско потекло (месо и јајца), а поретко преку вода или контакт.

Стафилококно труење со храна

Стафилококното труење со храна е акутна болест предизвикана од ингестија на ентеротоксин b, кој го продуцира *Staphylococcus aureus*.

Извор на заразата е човек со кожни гнојни промени, болен од ангина, фарингит, синусит или здрав бацилоносител (стафилококот е често во носот). Ентеротоксинот се пренесува преку алиментарен пат, најчесто со млеко и млечни производи (сирење, сладолед, кремове, пудинзи), мелено месо, сувомесни производи, пити, салати со мајонез. Храна не го менува изгледот, мирисот и вкусот и не може да се препознае дека е контаминирана.

Болеста има брз почеток, симптомите се јавуваат од еден до шест часа по јадењето на контаминираната храна. Клиничката слика се состои од масивна и експлозивна дијареја, гадење, повраќање, грчеви и стомачни болки. Кај околу 15% од болните се јавува треска. Симптомите се намалуваат за околу 12 часа, а се губат по 72 часа. Болеста не се пренесува од човек на човек.

Ботулизам

Ботулизам претставува акутно труење со храна, што е невроинтоксикација, предизвикана од ботулински токсин кој го продуцира *Clostridium botulinum*. Овој токсин е најсилниот познат токсин во светот. Токсинот е термолабилен, се уништува со загревање за 10 мин на 100 C0, а во конзерви за 10-20 мин. на 100 C0.

Резервоари и извори на инфекцијата се човек и животни

(коњи, свињи, диви животни, риби и птици). Болниот се заразува по алиментарен пат со ингестија на храна во која има ботулински токсин, но и преку директен контакт со контаминирање на рана со земја во која има спори на *Costridium botulinum*. Најзначајни видови храна за пренесување на токсинот се: сувомесни производи и конзерви кои не се прописно стерилизирани (со месо или риба, боранија, грашок).

Заболувањето ретко се јавува. Инкубацијата е 18-36 часа, ако е пократка болеста е потешка. Клиничката слика се манифестира со дијареја и грчеви во стомакот, додека гадење и повраќање се многу ретки. Класичните знаци опфаќаат невропаралитички нарушувања – парализи: очни парализи, парализи на системот за варење, астенија. Смрт настапува поради парализа на мускулите за дишење.

Дијареја предизвикана од антибиотици

Ваквата дијареја вообичаено се јавува по четири до девет дена од почетокот на употреба на антибиотици. Најчесто дијареја се јавува по употреба на клиндамицин, цефалоспорини и пеницилин. Клиничките манифестации се од слаба водлеста или мукозна, зеленкаста дијареја до синдром на дезинтегрија со крвава дијареја и висока температура. Најсериозна е појавата на мембранозен колит поради нарушување на нормалната микрофлора на колонот по примена на линкозамини (*Linkomicin*, *Klindamicin*) поради тоа што *Clostridium difficile* кој е резистентен на линкозамини, се размножува, лачи токсин кој причинува псевдомембранозен колитис.

Патничка дијареја

Оваа дијареја е дефинирана како состојба на три или повеќе неоформени столица дневно кај лице кое живее во развиена земја, а се наоѓа во посета на земја во развој. Најчесто се јавува при посета на земји во Латинска Америка, Африка и Азија. Се јавува најчесто во текот на првата недела од пристигнувањето и е почесто застапена кај млади лица. Постои широк спектар од патогени микроорганизми кои ја причинуваат оваа дијареја по внесување на фекално контаминирана храна или вода. Најчести причинители се: ETEC, EAEC, EIEC, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas hydrophyla*, *Vibrio*, *Rota virus*, *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*. (Во следното издание: Вирусни и паразитарни причинители, дијагноза, терапија и превенција на црвните дијарејални заболувања). ■

Васо Талески, Бистра Ангеловска,
Милка Здравковска, Светлана Јовевска

Универзитет „Гоце Делчев“ Штип

Користена литература:

1. Koen J., Powderly W. at all. Infectious diseases, 2nd ed., vol. 1, vol. 2. , 2004.
2. Mandell GL., Essential Atlas of Infectious Diseases, 3rd ed., 2004.
3. Даниловски Д., Оровчанец Н., Василевска К., и сор. Специјална епидемиологија, 2009.
4. Greenwood D., Slack R., Pautherer J., Barer M. A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control, 2006.
5. Пановски Н., Петровска М., Поповска К., и сор. Медицинска микробиологија и паразитологија, 2011.
6. Farthing M., Salam M., G. Lindberg G., at al. World Gastroenterology Organization: Acute diarrhea in adults and children: a global perspective, 2012.



Алергија на ацетил-салицилна киселина

Ацетил-салицилната киселина (АСК), како лек кој е во употреба повеќе од еден век, е докажано ефикасен во широко индикационо подрачје, во различни дози, како и при различни режими на дозирање. Неспорна е неговата улога како нестероиден антиинфламаторен лек, но и како антиагрегациски агенс. Сепак, како и за сите ксенобиотици така и за АСК постојат докази за реакции на интолеранција. Во случајот на АСК, интолеранција е подобар термин споредено со алергија, бидејќи механизмот на настанување на самата реакција не е имунолошки и не е посредуван од специфични антитела. Од овој аспект, пречувствителноста се дефинира како објективно репродукцибилни симптоми или знаци предизвикани со изложување на лицето на дефинирана доза, која *нормалните* луѓе ја толерираат.

Како основен механизам на дејствување на АСК е инхибицијата на ензимот циклооксигеназа (COX-1), во воспалителната реакција. Истиот овој механизам на инхибиција се јавува и како механизам на интолеранција на АСК, односно, инхибицијата на циклооксигеназниот пат во метаболизмот на арахидонската киселина и зголемено создавање на леукотриени како производи на липооксигеназниот пат. Кај лицата со интолеранција на АСК, доколку

земат каков било препарат што содржи АСК, во урината ќе се детектираат значително покачени концентрации на леукотриени E4 (LTE4). Кај лицата кои не се интолерантни кон АСК, а земат препарат со АСК, во урината ќе се детектира референтна концентрација на истите леукотриени. Употребата на лекови, што предизвикуваат инхибиција на биосинтезата на леукотриените, ќе го спречи настанувањето на клиничката слика на интолеранцијата на АСК кај овие лица, а кои земале ваков препарат. Основен тригер во настанувањето на интолеранцијата на АСК, најверојатно се повторливите вирусни инфекции на респираторниот систем. Во суштина, кај лицата со интолеранција кон АСК постои интолеранција на сите лекови од групата на COX-1 инхибитори, а е дозволена употреба само на лекови од групата на COX-2 инхибитори. На лицата кои не поднесуваат АСК им се советува да не употребуваат ниту еден препарат што содржи генерика „ибупрофен“, бидејќи во 90% од случаите постои вкрстена интолеранција на овие лекови. Слично, но во помал процент е и со генериката „диклофенак“. На лицата со интолеранција кон АСК, може да им се даде генерика „парацетамол“, а во случај на јаки болки дозволена е употреба и на генерика „трамадол“.

Се смета дека интолеранцијата на АСК, не е посредувана од специфични антитела.

Од клинички аспект, синдромот на интолеранција на АСК, вклучува: бронхијална астма, алергиски ринит, анафилактичен шок, ангиоедем, уртикарија, серумска болест,

анафилактоидна пурпура, системски еритемски лупус, хемолитичка анемија, тромбоцитопенија, хепатоцелуларни оштетувања, интерстициски нефрит, контактен дерматит. Најчесто се јавуваат клинички манифестации од анафилактоиден тип и алергиски васкулити.

Истовременото постоење на бронхијална астма, интолеранција на аспирин и назални полипи, се означува како *аспирински тријас*. Во овој случај, бронхијалната астма се означува како аспиринска астма и доктринарните ставови на медицината базирана на докази се дека како аналгетици, кај овие пациенти не смее да се даде ниту еден препарат што содржи АСК, односно како аналгетик мора да се препорача лек со поинаков механизам на дејство. AERD (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease) е воспаление на респираторната слузница, кое се јавува по примена на препарат со АСК и се манифестира со назална конгестија или секреција, главоболка, коњуктивит, периорбитален едем.... Оваа состојба се означува како псеудоалергија, бидејќи не е посредувана од антитела туку со синтеза на големи количини на леукотриени, кои поради инхибицијата на простагландините непречено се синтетизираат. Самата аспиринска астма е еден од потешките облици на астма, кај која препаратот со АСК се јавува само како тригер, односно болеста има своја автономија, клиничка слика, и бара соодветен третман. Интересно е дека не се повлекува доколку се исклучи препаратот со АСК. Терапијата е долготрајна, а лекови од прв избор се кортикостероидите. Терапијата на ваквите реакции подразбира парентерална примена на антихистаминици и кортикостероиди. Доколку реакцијата е посериозна, се дава и антишок терапија. Во зависност од клиничката слика може да се дадат и други лекови.

Со оглед дека станува збор за реакција која не е посредувана со имунолошки механизам, кожните тестови немаат големо значење во дијагностиката на овој тријас. Дозно-провокациско тестирање е моментално најсоодветен начин за сигурна дијагностика. Ова тестирање се изведува во текот на еден, два или три дена, во зависност од анамнестичките податоци за тежината на клиничката слика (орално - со таблетарна форма на АСК, односно со назална или бронхијална инхалација - раствор на препарат со АСК што е најсоодветен за пациенти со алергиски ринит или бронхијална астма).

Од аспект на фармацевтска грижа, нашиот совет кај ваквите пациенти/клиенти на аптеката треба да е во насока на објаснување на пациентот за неговата состојба, совет за избегнување на аспирин доколку е дијагностициран именуваниот тријас, давање на алтернативни лекови за истата индикација, но со поинаква фармацевтско-хемиска формула, односно поинаков механизам на дејство, избегнување на лекови што можат да дадат вкрстена интолеранција со АСК, избегнување на препарати со АСК кај хронична уртикарија, како и совет за избегнување на храна со салицилати и адитиви (бои, конзерванси) поради можна вкрстена интолеранција, особено кај бронхијалната астма.

Современата фармација, има развиено нови молекули, кои во целост ја имаат анти-агрегациската активност на АСК, во насока на инхибирање на маркерите и медијаторите на агрегацијата на тромбоцитите, но делуваат по сосема поинакви механизми на дејство (воопшто не делуваат инхибиторно на СОХ, туку инхибираат експресија на интегрин, П-селектин, тромбоксан, тромбин, колаген, односно

но по сосема поинаков механизам, го пројавуваат своето дејство, кое во однос на антиагрегациската ефикасност е идентично како и на АСК). Инхибирањето на трите главни механизми на тромбоцитната активација: експресијата на Р-селектинот и GPIIb/IIIa, тромбоксан (TXA₂)–индуцираната активација на тромбоцитите, и ADP и колаген – индицираната активација на тромбоцитите, треба да е реверзибилно. Токму поради ваквиот механизам на дејство, ваквата комбинација од молекули е одличен избор во примарната превенција од крвавења кај дијабетичарите, хипертоничарите, возрасни пациенти со метаболен синдром... ■

Фарм. спец. **Минов Михаил**
ЕУРО-ФАРМ

Користена литература:

1. Johansson SGO et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6
2. Litt J.Z. Drug Eruption. Reference Manual. 2000. Millenium Edition. Derm. Parthenon Publishing Group New York, 2000;613-654
3. Ivan Palomo, Eduardo Fuentes, Teresa Padro, Lina, Lina Badimon: Platelet anti- aggregation activity and endothelial protection from tomatoes (*Solanum lycopersicum L.*), *Experimental and Therapeutic Medicine* 3: 577-584, 2012
4. Salicylate Intolerance-Pathophysiology, *Clinical Spectrum, Diagnosis and Treatment*, Hanns-Wolf Baenkler, *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Feb; 105(8): 137–142.
5. Aspirin-Intolerance-Syndrom : a common and interdisciplinary disease]. Umbreit C1, Virchow JC, Thorn C, Hörmann K, Klimek L, Pfaar O. *Internist (Berl)*. 2010 Sep;51(9):1196-8, 1200-1. doi: 10.1007/s00108-010-2661-y.



МАЈЧИНА ДУШИЧКА

Една од компонентите во т.н. „Оцет на четворицата арами“, за кој во средниот век се верувало дека е незаменлив за заштита од чумата, е токму мајчината душичка. Заедно со жалфијата, лавандата и рузмаринот средновековните лекари ја ставале во оцет кој бил основна суровина за изработка на антисептички средства. Нејзината дезинфекциска моќ ја знаеле и Египќаните кои ја додавале во средствата за балсамирање на покојните. Со неа старите Грци ароматизирале пијалаци и зачинувале сирења, а лековитите својства на мајчината душичка ги користеле и Римјаните. Во Европа од Средоземјето први ја донесле бенедиктинските калуѓери во периодот на раниот среден век. Во почетокот ќерките на благородниците со нејзините цветови го одбележувале нивниот избраник, а подоцна со неа биле закитувани и оклопите на војниците. Долго време меѓу народите мајчината душичка била позната како „женска билка“ со која народните лекари лекувале девојки кои не можеле да го задржат плодот.

Мајчина душичка или „*Thymus serpyllum*“ е растение коешто е карактеристично за централна Европа, северна Европа, делови од јужна Франција. Кај нас не расте, така што со „серпили херба“ се означуваат некои други видови на дивиот тимјан коишто растат во нашата флора, а коишто можат да бидат биолошки израз за добивање на дрогата мајчина душичка.

Мајчината душичка е многугодишно растение со виолетово-црвени цветови. Расте на добро осветлени падини и каменести предели и има потреба од многу топлина и сонце.

Станува збор за вид којшто ботанички припаѓа на фамилијата *Lamiaceae* или старото име, *Labiatae*, заради онаа карактеристична градба на цветот. Може да се сретне по ридските и планинските предели, по ливади, пасишта, на рабовите од шумите, покрај патиштата, но исто така овој вид може и да се култивира.

Достигнува височина некаде до 30 сантиметри. Во долниот дел е дрвенеста, развива силен коренов систем што и овозможува егзистенција на сиромашни почви. Листовите имаат елипсоидна форма, тие се поставени на куси листни дршки, едни наспроти други, цветовите имаат розова или розово-виолетова боја и се организирани во топчести соцветија. Она што е карактеристично е, секако, градбата на цветот. Станува збор за двоусни цветови. Плодот кај овие претставници е мерикарпиум.

Мајчината душичка е исклучително полиморфен род претставен со повеќе видови, форми и варијанти, чијашто детерминација од ботанички аспект е сложена и често пати се базира на хемискиот состав на етеричното масло присутно во претставниците од овој род, односно на активните компоненти присутни во етеричното масло од каде што произлегуваат лековитите својства и оној карактеристичен специфичен мирис.

Мајчината душичка се бере од јуни до август, за време на цветањето. Најбогата со лековити материји е напладне, кога горниот дел на растението и цветовите се најбогати со активни супстанции. Билката избилува со етерични

масла и други компоненти кои поволно дејствуваат на организмот.

Мајчината душичка цвета во летниот период, некаде од мај до септември, зависно од климатското подрачје. Се користи надземниот дел, треба да се внимава при собирањето на мајчината душичка тоа да се прави со нож или со ножици. Се отсекува надземниот дел кога е во фаза на цутење и притоа треба манипулацијата со овој растителен материјал да биде со големо внимание со цел да не се оштетат листовите и цветовите.

Сушењето на билката се врши во специјални сушници на температура од 40 степени Целзиусови, или, пак, под сенка во добро проветрени простории. Исушениот материјал потоа се пакува во суви садови и се чува заштитен од сонце и од инсекти и глодачи. Препаратите на база на мајчина душичка го олеснуваат искашлувањето на секретот од белите дробови. На тој начин ја ублажуваат болката и тежината во градите и го олеснуваат дишењето.

Најстарото име на оваа билка е пра-мајкина душа, при што зборот мајка не означувал жена која родила поколенија, туку врската со мајката Земја. Во некои списи постојат преданија дека душите на покојните повторно се раѓаат токму во цветовите на мајчината душичка. И денес оваа билка е една од најпотребуваните лековити растенија на нашите простори.

Покрај етеричното масло оваа суровина содржи флавоноиди, содржи фенолни киселини, горчливи супстанции, бифенили, различни други соединенија и она што е значајно кога зборуваме за нејзините биолошки и фармаколошки карактеристики е можноста за користење на мајчината душичка главно во две насоки. Тоа се најзначајните кои влијаат лековито врз респираторниот тракт и врз проблемите коишто се врзани со дигестивниот систем. Во однос на респираторниот тракт најчесто се користи како експекторанс бидејќи етеричното масло има таква способност да дејствува експекторантно, како муколитик. Тука се очекува токму фенолните состојки да бидат задолжени за овој ефект.

Имено, етеричното масло коешто се внесува со хербата или пак, чисто етерично масло коешто може да биде предмет на определени формулирани препарати, може да овозможат една муколитичка активност во бронхијалното стебло и да ги стимулираат серозните жлезди да дојде до едно разводнување на секретот, па и полесно негово искашлување, тоа е една од основните индикации бронхитис, настинка и слични проблеми. Во однос на дигестивниот тракт од етерното масло се очекува една спазмолитична активност, со оглед на тоа дека флавоноидите коишто ги содржи мајчината душичка се особено моќни спазмолитици, па значи дека може да се користи при различни болки, при колики што се врзани за абдоменот. Дополнително, присуството на тимолот, особено во ситуации на покарлатна мајчина душичка, со посилен, поароматичен мирис на тимол, овозможува и поширока употреба, во народната медицина е присутна употребата како антихелминтик, може да се користи и за третман на мали детски глисти.

Дејството на мајчината душичка во случаите на настинка и акутен бронхитис ја докажала и една германска студија во која учествувале 720 пациенти со воспаление на белите дробови. Експериментот покажал дека екстрактот од мајчината душичка кај болните лица ги ублажил нападите на кашлица за дури 70%. Мајчината душичка исто така може

и да се инхира со што дава уште подобри ефекти при терапијата. Со ова се обезбедува добра хидратација на организмот, а водената пара, која содржи лековити состојки, дополнително го разложува секретот во бронхиите. Чајот од оваа билка се препорачува и како средство за смирување и за добар сон.

Инхалационите производи се на база на маслото или на самата херба исто така добро дојдени со оглед дека маслото заради присуството на фенолните состојки покажува една значајна антисептична активност којашто може да биде битна за третман на настинка, ринитис, особено синуситис, а исто така мајчината душичка може да се користи и како благ седатив.

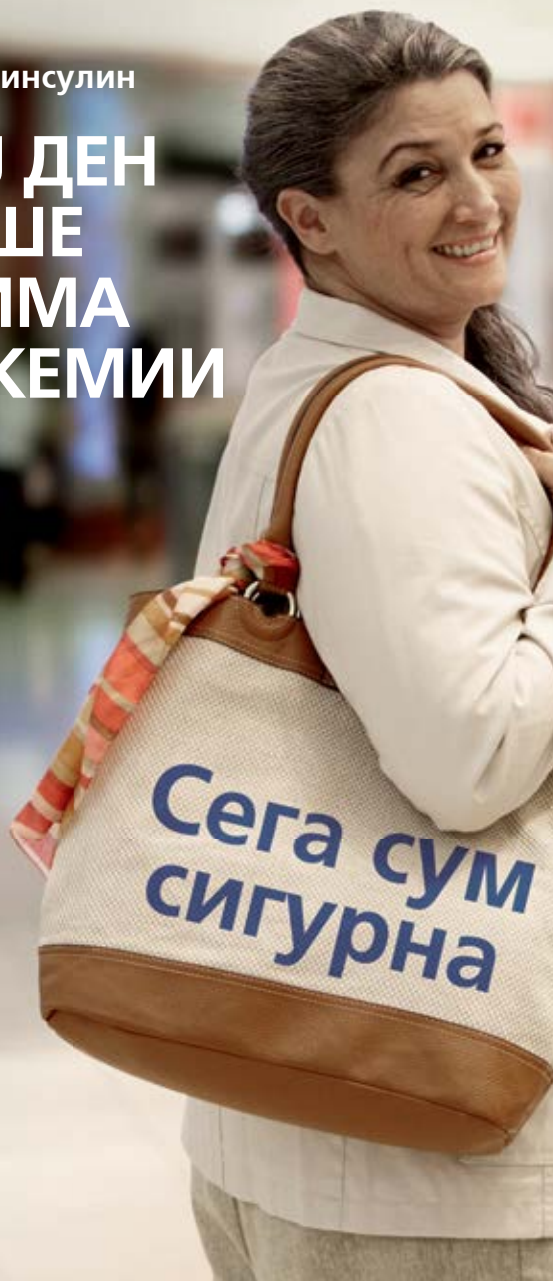
Мајчината душичка според некои истражувања само две лажички иситнета билка задоволува дури 20 проценти од дневните потреби на организмот за железо, а претставува и одличен извор на манган, минерал кој го подобрува функционирањето на мозокот и помага во формирањето на 'рскиците. Би можеле да заокружине дека мајчината душичка е билка која навистина заслужува да биде дел од сечија домашна билна аптека. ■

Мр. фарм. спец **Габриела Горѓиевска-Блажевска**



На хуман премиксен инсулин

ТАА СЕКОЈ ДЕН СЕ ГРИЖЕШЕ ДАЛИ ЌЕ ИМА ХИПОГЛИКЕМИИ



Хипогликемијата може да претставува значаен проблем со хуманиот премиксен инсулин^{1,2}



NovoMix® 30 ја зголемува довербата во одржувањето на контролата

Значително понизок ризик од мајорна* и ноќна** хипогликемија наспроти хуманиот премиксен инсулин^{2,3}

Сигнификантно намалување на HbA_{1c} и PPG при префрлување од хуман премиксен инсулин^{4,5}

* p<0.05 ** p<0.01 † p<0.001 ‡ p<0.0001

NovoMix® 30 (biphasic insulin aspart) Скратено упатство за пропишување: Пред да го пропишете лекот, Ве молиме прочитајте го Збирниот извештај со особините на лекот.
Фармацевтска форма: NovoMix® 30 (biphasic insulin aspart) FlexPen®. Содржи 100 U/ml insulin aspart (30% солубилен insulin aspart и 70% протаминкристализиран insulin aspart).
Индикации: Третман на дијабетес мелитус кај возрастни, деца и адолесценти на возраст од 10-17 години. **Дозирање и начин на употреба:** Индивидуално со супкутана инјекција. NovoMix® 30 има побрз почеток на дејството од бифазен хуман инсулин и треба да се дава веднаш пред оброк. Кога е неопходно, NovoMix® 30 може да се даде веднаш по оброкот. Кај пациенти со дијабетес тип 2 NovoMix® 30 може да се даде како монотерапија или во комбинација со орален антидијабетик за кој е одобрена комбинација со инсулин, кога е неадекватна гликемиската контрола само со оралните антидијабетици. Кај пациенти со дијабетес тип 2 препорачана почетна доза на NovoMix® 30 е 6U при појадок и 6U при вечера. Може да се започне со NovoMix® 30 еднаш дневно 12U при вечера. Доколку дозирањето двапати дневно на NovoMix® 30 резултира со рекурентни дневни хипогликемиски епизоди, утринската доза може да се подели на утринска и доза за ручек (дозирање трипати дневно). Упатството за дозирање е содржано во Збирен извештај со особините на лекот. **Посебни популации:** **Постари пациенти:** NovoMix® 30 може да се користи кај постари пациенти; но има лимитирано искуство за користење на NovoMix® 30 во комбинација со ОАД кај пациенти постари од 75 години. **Деца и адолесценти:** NovoMix® 30 може да се користи кај деца и адолесценти над 10 години кога избор се дава на премиксен инсулини. За деца од 6 до 9 години постојат лимитирани клинички податоци. Не се направени студии кај деца под 6 години. **Контраиндикации:** Хиперсензитивност на

инсулин аспарт или на било која состојка. **Предупредувања и претпазливост при употреба:** Несоодветно дозирање или прекин во третманот може да доведе до хипергликемија и дијабетична кетоацидоза, кои се потенцијално летални. Може да се јави намалување на раните предупредувачки симптоми на хипогликемија кај пациенти кои долго имаат дијабетес. Брзот почеток на дејството треба да се земе предвид кај луѓето со дијабетес кај кои се очекува одложена апсорпција на храната. Премногу инсулин, прескокнување оброк или зголемена физичка активност можат да доведат до хипогликемија. Споредено со бифазниот хуман инсулин, NovoMix® 30 може да има посилен хипогликемиски ефект до 6 часа по инјектирањето. Ова може да се компензира со приспособување на дозата и/или со внесот на храната. Хипогликемијата може да претставува ризик при возење или ракување со машини. Секогаш треба да се земат предвид пропратните болести и лекови. NovoMix® 30 никогаш не смее да се даде интравенски. Случаи на срцева слабост беа пријавени кога пиоглитазон беше користен во комбинација со инсулин, особено кај пациентите со ризик фактори за развој на кардијална срцева слабост. Доколку се користи овој лек во комбинација со пиоглитазон, пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на срцева слабост, пораст на тежината и едем. Пиоглитазонот треба да се прекине доколку се појави влошување на кардијалните симптоми. **Бременост и лактација:** Постои ограничено клиничко искуство при бременост. Нема ограничувања во употребата при доене. Сепак може да има потреба од прилагодување на дозата на NovoMix® 30. **Бифазен хуман инсулин:** Кога се префрла од бифазен хуман инсулин на NovoMix® 30 се започнува со иста доза и режим. Се титрира според индивидуалните потреби. Префрлувањето на друг вид или марка инсулин треба да биде под строг лекарски надзор.

Несакани ефекти: Хипогликемија е најчест несакан ефект. Други несакани ефекти поврзани со NovoMix® 30: едем, рефракциони аномалии и локална хиперсензитивност при почнување на инсулинска терапија и вообичаено имаат транзиторна природа. Липодистрофија, влошување на дијабетична ретинопатија. Ретко: Брзото подобрување на гликемиската контрола може да доведе до влошување на периферната невропатија, но тоа вообичаено е реверзибилно. Многу ретко: генерализираните хиперсензитивни реакции се ретки, но потенцијално животозагрозувачки. Лекот може да се издава само со лекарски рецепт. **Број и датум на решението за ставање на лекот во промет:** 15-5178/12 од 30.08.2012. NovoMix® 30 и FlexPen® се трговски марки во сопственост на Ново Нордиск А/С, Данска. **Производител:** Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark, Novo Nordisk Production SAS Chartes, France.

Референци:

- Garber AJ et al. Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: analogue or human? *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 630–639.
- Davidson JA et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin Ther* 2009; 31(8): 1641–1651.
- NovoMix® 30 Summary of Product Characteristics.
- El Naggar NK et al. Switching from biphasic human insulin 30 to biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes is associated with improved glycaemic control and a positive safety profile. Results from the Achieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 408–413.
- Shah S et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix® 30) when switching from human premix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month IMPROVE™ observational study. *Int J Clin Pract* 2009; 63(4): 574–582.



го менуваме дијабетесот

Ние во Ново Нордиск го менуваме дијабетесот. Со нашиот пристап за пронаоѓање нови терапии, со нашата посветеност да работиме успешно и етички и со нашата постојана потрага по лекот.

Ново Нордиск Фарма ДООЕЛ
бул. Октомврска револуција бр.18, Скопје, МК
тел: +389 2 2400 202 факс: +389 2 2400 203
www.novonordisk.com

D-275/01-08/2014

NovoMix® 30
(biphasic insulin aspart)



Zoprinea

zolmitriptan

2,5 mg, 5 mg филм-обложени таблети

БРЗО РЕШЕНИЕ ЗА МИГРЕНОЗНА БОЛКА

МИГРЕНА е невролошко заболување што се карактеризира со напади на умерена до силна пулсирачка главоболка, често еднострана, која се влошува со физичка активност и асоцирана е со повраќање, фотофобија и фонофобија. Преваленцијата на мигрена во општата популација е околу 10%, поголема е кај женскиот во однос на машкиот пол, најфреквентна е кај возрасната група од 25 до 55 години. Во комплексната и не докрај позната етиопатогенеа, наследноста има важно место. Преципитирачки фактори за мигренозни напади се: нарушување на циклусот на будност-спиенење, хипогликемија, стрес, алкохол (црвено вино), храна (чоколада, сирење, конзервирани продукти) и други фактори што влијаат индивидуално. Класификацијата на типовите мигрена опфаќа мигрена со аура (15% од сите типови мигрена), мигрена без аура (85% од сите типови мигрена), хемиплегична мигрена, базиларна мигрена и други поретки форми. На нападот, обично, му претходи продромален период (24 часа) во кој пациентот има променето расположение (еуфорија или депресија), зголемен или намален апетит и други индивидуални знаци. Аура е перцепторно растројство (најчесто визуелно – светкави скотоми, поретко парестезии) што ѝ претходи на главоболката и трае од 5 до 60 минути. Дијагностичките критериуми, според Меѓународното здружение за главоболки за мигрена без и со аура, се наоѓаат на следната страница. Потребата од дополнителни испитувања при поставувањето дијагноза мигрена се проценува индивидуално, а во нејасни и нетипични случаи пациентот се упатува на невролог.

Зошто е многу важно правилното дијагностицирање на типот главоболка кај пациентот и препознавање на мигрената? Самата состојба на мигренозен напад вклучува повеќе специфични промени: дилатација на крвните садови, инфламација и активација на рецепторите за болка. Следствено на тоа, во терапијата се користат лекови со целно дејство на овие механизми. Употребата на ацетил салицилна киселина, парацетамол и нестероидни антиинфламаторни лекови е оправдана кај пациентите со лесни атаки на мигренозна главоболка. Меѓутоа, кај средно тешки, тешки и онеспособувачки напади на мигрена, триптаните се лек од прв избор: предизвикуваат констрикција на дилатираните крвни садови и консекутивно сигнификантно намалување на главоболката во текот на наредните два часа. Покрај тоа дејствуваат и на другите симптоми на мигрена: гадење, повраќање, фотофобија и фонофобија. Нивната ефикасност е поголема ако се земат на почетокот на мигренозниот напад. Неадекватната и прекумерна употреба на несоодветни аналгетици не само што нема да го прекине мигренозниот напад туку ќе доведе до појава на несакани ефекти, како и синдром на хронична главоболка од прекумерна употреба на лекови. Се разбира, ординирањето на триптани (вклучувајќи го и золмитриптан) подразбира претходна евалуација на здравствената состојба на пациентот и процена на контраиндикациите и евентуалните ризици (се препорачува внимателно следење на упатството на производителот).

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ ЗА УТВРДУВАЊЕ МИГРЕНА, СПОРЕД МЕЃУНАРОДНОТО ЗДРУЖЕНИЕ ЗА ГЛАВОБОЛКИ

МИГРЕНА БЕЗ АУРА

- А.** Најмалку пет напади на главоболка што ги исполнуваат критериумите Б-Г
- Б.** Главоболка што трае од 4 до 74 часа (нетретирана или неуспешно третирана)
- В.** Главоболка што има најмалку две од следниве карактеристики:
- * Еднострана
 - * Пулсирачка
 - * Умерен или јак интензитет на болка
 - * Влошување на главоболката при рутинска физичка активност (на пример, пешачење или качување по скали)
- Г.** Во текот на главоболката да постои барем еден од следниве симптоми:
- * Гадење или повраќање
 - * Фотофобија или фонофобија
- Д.** Главоболката да не е поврзана со друго заболување

МИГРЕНА СО АУРА

Дијагностицирањето мигрена со аура подразбира најмалку две главоболки што ги исполнуваат веќе споменатите критериуми, но вклучуваат постоење на аура (визуелна, сензорна или дисфатична) што трае од 5 до 60 минути.

Доц. Д-р Емилија Цветковска
ЈЗУ Клиника за неврологија



член на компанијата Sandoz

Gluformin[®] ER

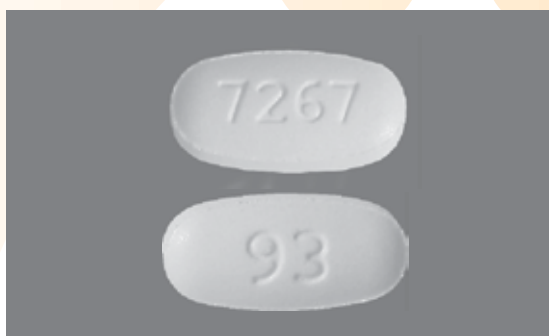
metformin

таблети со продолжено ослободување од 500 mg

НА ПОЗИТИВНА ЛИСТА



Еднаш на ден



- ♦ орален антидијабетик
- ♦ од групата на бигваниди
- ♦ го штеди панкреас
- ♦ не предизвикува хипогликемија

Gluformin[®] ER го намалува нивото на гликоза во крвта:

- ♦ со зголемено искористување на гликоза во периферните ткива
- ♦ со намалување на гликонеогенеза во црниот дроб и забавување на апсорпцијата на гликоза во црева

Дозирање

Вообичаена почетна доза	1 таблета на ден (500 mg)
Максимална препорачана доза	4 таблети на ден (2000 mg)

Gluformin[®] ER се зема еднаш на ден со вечера.

Начин на издавање: се издава на лекарски рецепт. Збирен извештај за особините на лекот е достапен на барање. Број и датум на одобрение за ставање на лекот во промет: 15-630/10 од 20.09.2010.

10-14-GLER-02-NO/30-14/10-16

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
"Никола Паралунов" б.б., Скопје

www.pliva.com

www.plivamed.net

Одличен избор...

PLIVA



DIABETES