

Фармацевтски информатор

Фармацевтска комора на Македонија
ул. 50 Дивизија, бр. 34, Скопје

април 2019 • број 51



Interview
ПРОФ. Д-Р

5

АЛЕКСАНДРА ГРОЗДАНОВА,

**ПРЕТСЕДАТЕЛКА НА КОМИТЕТОТ
ЗА ИМУНИЗАЦИЈА И ПРОФЕСОР
НА ФАРМАЦЕВТСКИОТ ФАКУЛТЕТ
ПРИ УКИМ**

23

**Морбили,
рубеола,
паротитис**

(МРП) ВАКЦИНА

ефикасност и ризици

Примена на

42

**3Д-печатењето
во медицината и
во фармацијата**

ПОШТАРИНА ПЛАТЕНА
ВО ПОШТА 1000 СКОПЈЕ

STRONG NATURE

AKTIVNI UGALJ

STRONG NATURE® АКТИВЕН ЈАГЛЕН

**⊕ Активен медицински јаглен добиен со
карбонизација на лушпа од кокосов орех**

STRONG NATURE® АКТИВЕН ЈАГЛЕН се препорачува како
додаток во исхраната со поволен ефект врз намалувањето
на создавањето гасови по јадење и врз детоксикацијата
на организмот.

Препорачана дневна доза:

Возрасни и деца над 3-годишна возраст:

по потреба се земаат 2 - 3 капсули, 3 - 4 пати дневно.



**Активен медицински јаглен –
неопходен дел на Вашата
домашна аптека.**

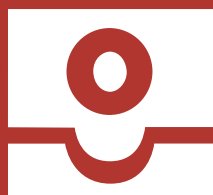
Активниот јаглен има поволен ефект

- ✓ врз намалувањето на создавањето гасови по јадење
- ✓ врз детоксикацијата на организмот



**ДОДАТОК ВО ИСХРАНАТА
10 капсули**

Додатоците во исхраната STRONG NATURE® се произведени согласно со барањата на стандардот ISO 9001:2015 и со принципите на системот HACCP.
Предупредувања: Производот не се препорачува за деца, трудници и за доилки, ниту за лица коишто се преосетливи на која било од состојките на производот. Производот не се употребува како замена за разновидна исхрана. Да се чува на температура до 25°C, заштитено од светлина и од влага. Да се чува надвор од дофат на деца. Да не се надминува препорачаната дневна доза.



HELIOCARE®

УЖИВАЈТЕ ВО СОНЦЕТО

ЕДИНСТВЕН ПРИРОДЕН ФОТО-ИМУНО-ПРОТЕКТИВЕН СИСТЕМ



Единствената фотопротективна технологија наменета за орална и топиална употреба, **Fernblock®**, активната компонента на **Heliocare®** препаратите, е иновативен патент на **IFC Cantabria**. Што претставува **Fernblock®**?

Специјален и уникатен комплекс развиен од страна на **Heliocare®** кој го содржи екстрактот од *Polypodium leucotomos* и го има само во препаратите на **Heliocare®**.

Fernblock® е далеку пред познатите фотопротективни технологии, бидејќи делува на четири начини:

- Анти-оксидативно
- Имунолошки
- На ниво на клеточна ДНК
- Ја подобрува структурата на кожата

Сите препарати на **Heliocare®** содржат фитобиолошки филтри

Екстракт од *Polypodium leucotomos* - имуномодулатор со фотопротективно и антиоксидативно дејство

Екстракт од Зелен Чај (*Camellia sinensis*), потентен антиоксиданс, со анти-туморална активност

Со ова се овозможува:

- Имунолошка заштита (зачувување на Лангерхансовите клетки)
- Антиоксидативна заштита (против фото-индуцираните реактивни видови на кислород)
- Заштита на структурата на кожата (против соларна еластоза).



Ексклузивен застапник и дистрибутер: **ЕУРО-ФАРМ доел**
ул. Антон Попов 5, Скопје; тел. 02/32-12-700; факс 02/32-14-292;
www.eurofarm.com.mk;



ПОЧИТУВАНИ ЧИТАТЕЛИ НА „ФАРМАЦЕВТСКИ ИНФОРМАТОР“

Со првите пролетни денови ви нудиме уште едно дружење со весникот Фармацевтски информатор. Следејќи ги вашите желби, сугестии и препораки и овој пат се потрудивме да обезбедиме мноштво интересни и актуелни теми за кои сме повеќе од сигурни дека ќе ја привлечат не само фармацевтската туку и целата читателска јавност.

Во ова издание на Фармацевтскиот информатор го објавуваме интервјуто со претседателката на Комитетот за имунизација, проф. д-р Александра Грозданова. Во него таа се осврнува на вистината и заблудите поврзани со имунизацијата и странските искуства во справувањето со антивакциналните трендови. Проф. Грозданова говори и за бенефитот од проширувањето на вакциналниот календар и за напорите што ги презема државата за промоција на неопходноста од вакцинација во насока на постигнување колективен имунитет.

Во контекст на позитивната кампања за имунизација, а тангирајќи ги сите аспекти на морбилите, како високо контагиозна болест, спец. фарм. Сања Филкова пишува на тема „Морбили, рубеола, паротитис (МРП) вакцина-ефикасност и ризици“. Фарм. Филкова, во соработка со м-р фарм. Оливера Крстиќ-Наковска, донесуваат текст за примената и недостатоците на лековите за педијатриската возраст, како една специфична и чувствителна група.

Во текстот со интригантен наслов „Безбедната страна на отровите“, стручниот тим на Центарот за контрола на труења дава осврт на улогата на овој тип институции во светски рамки, како значаен сервис за јавното здравје, како и пресек на активностите на Центарот при Фармацевтскиот факултет на УКИМ.

Во најновиот број на Информаторот, донесуваме и акценти од промоцијата на монографијата „Јоден и тироиден статус на населението 2018 година“, што, во присуство на еминентни претставници на стручната и научната јавност и на општествено-политичкиот живот во државата, се одржа на Медицинскиот факултет во Скопје.

Драги читатели, Ве повикуваме и натаму, како и досега, да ни пишувате, да ни давате инвентивни предлози, а ние ќе ги прифаќаме сè со цел вашиот и наш Фармацевтски информатор да биде што попривлечен за пошироката публика.

Уредувачки одбор

СОДРЖИНА



Interview
Проф. д-р
Александра
Грозданова

5

**Имунизацијата е дел
од здравствената култура
на секоја современа држава**



**Лекови за педијатриска
примена**



52

**Хербални дроги во третман
на варикозни вени**

**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 Славевска-Раички

Доц. д-р
Верица Ивановска

Проф. д-р
Бистра Ангеловска

Доц. д-р
Арлинда Хаџиу-Зајми

новионар

Елизабета Белазелкоска

ЗА ИЗДАВАЧОТ:

Проф. д-р
Бистра Ангеловска

ГЛАВЕН УРЕДНИК:
Маја Ковачева
фарм. спец.

ЛЕКТОР:
Валентина Бачваровска

ГРАФИЧКИ ДИЗАЈН:
Владимир Младеновски

ПЕЧАТИ:

Рамона Графикс

INTERVIEW



**ПРОФ. Д-Р АЛЕКСАНДРА ГРОЗДАНОВА,
ПРЕТСЕДАТЕЛКА НА КОМИТЕТОТ ЗА ИМУНИЗАЦИЈА И
ПРОФЕСОР НА ФАРМАЦЕВТСКИОТ ФАКУЛТЕТ ПРИ УКИМ**

ИМУНИЗАЦИЈАТА Е ДЕЛ ОД ЗДРАВСТВЕНАТА КУЛТУРА НА СЕКОЈА СОВРЕМЕНА ДРЖАВА

Елизабета Белазелкоска



Антивакциналниот тренд, што полека ги одминува западноевропските држави, како сè повеќе да го зафаќа Балканот, вклучително и нашата земја. Според Вас, кои се причините што се закануваат да го урнисаат системот на имунизација, макотрпно граден со децении, а на кој ни се восхитуваше целиот свет и кој помогна за ерадикација на многу заразни болести кои во минатото безмилосно го „косеа“ населението?

Во последните неколку години следиме постојан тренд на опаѓање на опфатот на вакцинација во Македонија, што се должи на повеќе фактори. Покрај постоењето на антивакциналните движења, генералната недоверба на

населението во јавно- здравствените политики, нетранспарентноста за начините на набавка и квалитетот на вакцините што се користат и, секако, влијанието на информациите добиени од интернет и социјалните мрежи, имаат голем удел во ваквата состојба. Одговорноста треба да ја преземеме и ние, здравствените работници, кои бевме недоволно гласни и аргументирани за овие прашања. Она што е најзагрижувачко се несигурноста и недоволната едукација на дел од здравствените работници за имунизацијата, што често резултира тие наместо да бидат промотори на превентивата, да даваат нестручни и неточни информации за имунизацијата. Ваквата состојба ги доведува родителите во дилема и голем дел од нив потпаѓаат под влијание на социјалните медиуми, преплавени со неточни информации за имунизацијата. Резултатот од сето тоа е што опфатот со вакцинација за 2018 година е најнизок досега, а актуелната состојба со епидемијата од морбили само ги потврди нашите стравувања дека колективниот имунитет е доведен во прашање.

Како причина против, противниците на имунизацијата наведуваат дека вакцините предизвикуваат многу заболувања кај децата - аутизам, дијабетес и сл. Кампањата оди дотаму што низ социјалните мрежи се шират „тврдења“ дека со вакцините намерно се внесуваат заразни болести во организмот на детето. Што од сето ова е вистина?

Огромен број клинички студии и истражувања јасно потврдуваат дека нема директна асоцираност меѓу вакцините и појавата на овие заболувања. Вакцините се примаат во најраниот период од развојот на детето, што е потребно со цел да се стимулира имуниот систем. Во тој период се следат и сите промени кои се јавуваат, па оттука говориме за т.н. здравствената коинциденција доколку се јават одредени проблеми или заболувања кај детето во тој период. Постојат сериозни и многу обемни мултицентрични студии, изведени последните години во повеќе земји од Европа и во САД, во кои биле следени над еден милион деца, кои покажале дека не постои поврзаност помеѓу МРП-вакцината и аутизмот. Пред десетина дена се публикуваа податоците од обемната данска студија спроведена на 657.461 деца родени во периодот од 1999 до 2010 година, со следење на нивниот развој до 2013 година. Резултатите недвојбено потврдија дека не постои никаква асоцираност помеѓу вакцинацијата и аутизмот.

Дополнително, да не заборавиме, вакцините се користат повеќе од шеесет години и десетици генерации наназад се вакцинирани, а секојдневно

Во изминатата година многу се направи во делот на имунизацијата, а Владата и Министерството за здравство покажаа силна поддршка во овој сегмент. - Во моментот имаме најсовремен календар за имунизација, во кој се внесени сите најнови вакцини со најригорозни барања во однос на нивниот квалитет и безбедност. - Сите здравствени работници, па оттука и фармацевтите, треба да се главни промотори на превенцијата и имунизацијата

вакцините ги примаат милиони деца на светско ниво. Заради успехот на вакцините, тие се, всушност, осудени на ваква компромитираност.

Но, во исто време, ги разбираам и родителите, секој го посакува најдоброто за своето дете и секако дека се грижи за можните несакани реакции од вакцините. Сочувствувам и како здравствен работник и како родител со семејствата што имаа прашања во однос на вакцините, но мора да знаеме дека не постои апсолутно сигурен лек. Сепак, вакцините се едни од најбезбедните лекови и бенефитот што го имаат секако е многу пати поголем од изразено ретките несакани реакции од истите.

Во Италија, минатата недела беше усвоен закон со кој невакцинираните деца нема да се примаат во градинките и училиштата. Американскиот федерален суд деновиве го одби барањето на 44 невакцинирани ученици да се вратат на училиште. Кај нас, покрај законската обврска да не се примаат невакцинирани деца во градинките, Министерството за здравство најавува дека ќе бара во училиште да се запишуваат само вакцинирани деца. Колку, според Вас, овие мерки имаат ефект?

Задолжителната вакцинација е услов за запишување во градинка и во училиште и според менталните законски одредби на Македонија, но поради одредени отстапки и децата што не се вакцинирани се примаат во училиште. Но, на таков начин и со севкупниот пад на опфатот на имунизација, се доведува во прашање намалувањето на колективниот имунитет, што е единствен услов за успешна превенција на овие инфективни болести. Во тој случај, сите се доведуваме во опасност, а уште повеќе оние што поради возраста или здравствената состојба, не се вакцинирани.

Мерките што се преземаат во случај на епидемии се со цел да се спречи ширење на заболувањето и намалување на бројот на заболени лица. Министерството за здравство навремено ги презема сите чекори, вклучително и забрана

за прием на невакцинирани деца во градинките, мерка која резултираше со спречување на појава на морбили во градинките. Ваквите, можеби не толку популарни, мерки кои беа и критикувани, верувајте дека заштитија огромен број деца сега да бидат заболени со морбили.

Често се споменуваат државите во чија здравствена политика не е наложено задолжителното вакцинирање. Но, во истите тие земји, во ниту една државна институција не можете да го запишете вашето дете ако ги нема примено вакцините од редовниот календар на имунизација. Во моментот кога ќе почнете да ги користите услугите на државата, вие не можете да правите што сакате. Ова е така во сите држави членки на Европската Унија. Еве еден пример, во Холандија, 90 отсто е опфатот со вакцинација, иако е незадолжителна, а речиси идентично е и во останатите развиени земји. Тоа е токму поради тоа што населението во високо развиените земји го препозна бенефитот од имунизацијата, како една од основните јавно-здравствени придобивки. Значи, вакцинацијата не е задолжителна, родителите можат да си носат лична одлука, но во првиот момент кога детето влегува во системот – прием во градинка или училиште, тогаш приоритет е колективниот, односно јавниот интерес. Во тој момент, колективното здравје е поважно од личното.

Преку медиумите, последниве месеци дознаваме за смртни случаи и огромен број болни деца од морбили, како резултат на слабата имунизацијата во соседна Србија, а за жал и кај нас. Сметате ли дека токму лошите вести ги поттикнуаа родителите во голем број да ги донесат децата на вакцинација?

Сведоци сме дека по прогласената епидемија во јавноста се зголеми свесноста за потребата од вакцинација против мали сипаници. Секако дека актуелната состојба со епидемија со морбили во нашата држава ги поттикнуа добар дел од родителите да размислат за ризикот од невакцинирање на своите деца. Потребни се едукации и кампањи,

но значењето и придобивките од имунизацијата не треба да се актуелни само кога ќе се јави епидемија туку во континуитет и на секое ниво.

Поради миграцијата на населението и промената на епидемиолошките состојби, но и промена на здравствената култура и едукација на населението, земји како Италија годинава повторно ја вратија задолжителната вакцинација. Епидемија на морбили имаше во Србија каде што бројката на заболени минатата година достигна над 5.000 луѓе, од кои со смртен исход завршиле 19 лица. Во нашата држава од почетокот на прогласување на епидемијата со морбили, во декември 2018, заклучно до 15 март 2019 година, имавме 575 случаи на морбили и, за жал, 3 смртни случаи, како последица на инфекцијата со вирусот на морбили. Ова се поразителни податоци имајќи предвид дека овие заболени и смртни случаи можеле да бидат превенирани доколку тие лица биле вакцинирани.

Известувањето на медиумите и неодговорното ширење на неточни информации, страв и паника кај населението во однос на имунизацијата е прашање на кое треба да посветиме посебно внимание. За жал, етичката и професионалната одговорност и во медиумскиот простор е многу мала.

Здравствените власти вложуваат огромни напори да се обезбеди што поголем опфат на децата со имунизација. Сепак, што уште сметате дека треба да се направи за да постигнеме еден колективен имунитет?

Искрено верувам дека со сериозни чекори и системско дејствување на секое ниво ќе ја вратиме довербата во имунизацијата. Треба да работиме на многу нешта, на едукација на населението, правилно и стручно информирање на родителите, соработка со градинките, училиштата и со општините. Да ги зајакнеме превентивните тимови, со кадар и соодветна опрема, да ги мотивираме во нивната работа, бидејќи тие се столбот на успешната имунизација. Здравствените работници, особено педијатрите, ни се потребни како главни промотори на превенцијата и имунизацијата. Законските одредби и протоколите за имунизација апсолутно треба да се почитуваат. Вклучувањето на фармацевтите во делот на имунизацијата е нешто што е неопходно, и тоа на секое ниво, од контрола на квалитетот, добрата дистрибутивна пракса, ракување со вакцините, па сè до промотори и едукатори во делот на имунизацијата.

Во периодов ги мобилизиравме сите здравствени институции почнувајќи од факултетите, професионалните асоцијации, здруженијата,



друштвата и коморите, преку кои ќе спроведеме различни форми на активности и континуирана едукација и ќе ги вклучиме здравствените работници како основен столб и промотор на имунизацијата. Наша етичка и професионална одговорност е да дејствуваме во овој сегмент, а институциите имаат можност, но и обврска да бидат активни чинители во овој дел од здравствената едукација.

Подготвена е комуникациска и едукативна стратегија со која преку социјалните медиуми, градинките и училиштата сакаме да допреме до родителите и да им посочиме проверени и научно потврдени извори на информации во врска со имунизацијата. Преку општините и локалната самоуправа се планираат јавни дебати и трибини, при што ние сме подготвени да одговориме на прашањата на родителите. Исклучително битна ни е соработката со медиумите и на тоа ќе посветиме големо внимание. Тие се нашиот партнер и сојузник во правилниот начин на информирање, достапноста на точни и проверени податоци и секако објективна критика кога истата е потребна.

Во изминатата година многу се направи во делот на имунизација, а Владата и Министерството за здравство покажаа силна поддршка во овој сегмент. Имаме најсовремен календар за имунизација, обезбедивме да се внесат сите најнови вакцини со најригорозни барања во однос на нивниот квалитет и безбедност и се активираше електронската евиденција за примени вакцини. Останува на нас посветено да продолжиме да работиме, да соработуваме со родителите, да го вратиме високиот опфат со вакцинацијата и колективниот имунитет. Само така ќе ги почувствуваме

придобивките на имунизацијата како основна јавно-здравствена мерка и дел од здравствената култура на секоја современа држава.

Оваа година е сменет редовниот календар за имунизација во нашата држава со воведување две нови редовни вакцини. За кои вакцини станува збор и каков бенефит врз здравјето на децата се очекува од нив?

Од оваа година во редовниот календар за имунизација се воведуваат две нови задолжителни вакцини, и тоа вакцина против ротавирусот и вакцина против пневмокок. Овие две вакцини повеќе години се присутни во голем број земји, конкретно рота-вакцината се користи во 97 земји, а пневмококната вакцина во 140 земји во светот. Препораката за воведување на овие вакцини е од меѓународните организации СЗО и УНИЦЕФ, а на национално ниво оваа препорака е дадена од Комитетот за имунизација и од експертите во областа на педијатријата. Инвестицијата во превентивата преку вакцинација кај овие две заболувања, што се многу чести кај децата, значи сериозно намалување на третирањето на овие состојби, и тоа како директни трошоци на лекување (најчесто антибиотската терапија, денови на болничко лекување, сериозни компликации), но и индиректни трошоци, како неквалитет на

живот, отсуство на родителите од работа, на децата од училиште и слично.

Дополнително од оваа година оралната полио вакцина против детска парализа, која се дава при ревакцинација, се заменува со инактивна вакцина против полио. Со овие промени и проширувања, календарот за имунизација на Македонија ќе биде комплетно осовременет и според сите европски и светски професионални препораки.

Што претставува вакцината против рота-вирусите и зошто е значајно нејзиното имплементирање во вакциналниот календар?

Рота-вирусите предизвикуваат огромен проблем кај децата до две години со особено изразени дијареи и компликации. Рота-вирусите се причинители за околу 25 отсто од заболувањата со дијареи кај децата до петгодишна возраст и се една од главните причини за морбидитет и морталитет во светски рамки. Најопасни се инфекциите кај малите деца од 6 до 24 месеци и можат да дадат тешки компликации. Многу држави во светски рамки, вклучително и државите од Западна Европа, ја имаат во редовниот календар за вакцинација. Нашите педијатри често во својата пракса ја гледаат оваа патологија и беа децидни дека повеќе од потребна е заштита со вакцина од овој вирус.





Календарот е дополнет и со две нови повеќевалентни вакцини, за ХПВ и пневмококна вакцина. Чии препораки следевте во определбата за овој тип вакцини и кои придобивки се очекуваат од нив?

ХПВ-вакцината и досега беше во задолжителниот календар на имунизација, но како двовалентна, односно обезбедуваше заштита од два серотипови на ХПВ-вирусот. Според препораките на Здружението за ХПВ на Македонија, како и следејќи ги светските искуства, од оваа година ќе се користи четиривалентна ХПВ-вакцина, која обезбедува заштита од четири типови на ХПВ-вирус. Во однос на придобивките, имајќи предвид дека ХПВ-инфекцијата и неговата директна асоцијација со ракот на грлото на матката е една од водечките патологии во нашата држава, очекуваме свесноста дека ова заболување може да се превенира многу успешно со вакцинација да биде сè поголема кај населението.

Кај стручната јавност, посебно кај педијатрите, на особено одобрување наиде вакцината што може да спречи пневмококни инфекции. Која беше причината што се определивте за 13-валентната вакцина?

Воведувањето на оваа вакцина беше особено позитивно примено од страна на педијатрите, а според првичните информации, кои тие ни ги даваат, и родителите се информирани и заинтересирани за оваа вакцина. Бактеријата стрептокок пневмоније предизвикува чести заболувања, особено кај малите деца и тоа инфекции на увото, синусите, воспаление на белите дробови, но и тешки компликации, како воспаление на мозочните обвивки (менингитис) и инвазивни пневмококни инфекции. Помалите деца, до двегодишна возраст, како и новороденчињата, имаат голем ризик за појава на овие заболувања. Оваа инфекција се јавува многу често кај децата што посетуваат градинки, како и кај децата со намален имунитет. Пневмококната вакцина е во редовен календар за имунизација во многу држави во светот, вклучувајќи ги државите од Западна Европа, но и Словенија, Бугарија и Србија. Препораката за 13-валентната пневмококна вакцина дојде повторно од педијатрите кои потврдија дека заштитата од поголем број на серотипови и особено од високо инвазивниот 19А серотип ѝ даваат предност на оваа вакцина.

Се најавува формирање национално тело за имунизација. Што всушност ова тело ќе претставува и која ќе биде неговата улога?

Препораката за формирање на Националното координативно тело за имунизација ја добивме уште минатата година, во февруари, на министерскиот форум организиран од страна на Светската здравствена организација, каде што учествуваа 12 земји од Југоисточна Европа. Станува збор за независно стручно тело кое ќе го координира целиот процес на имунизација, почнувајќи од набавка на вакцините, нивна дистрибуција и правилно ракување, следење на опфатот на имунизација, како и имплементирање на стручни препораки и законски одредби во делот на имунизацијата. Ваквото тело ќе биде одговорно за подготовка и реализација на национална стратегија, едукација и промотивни кампањи за важноста на имунизација. Актуелните случувања во нашата земја и во регионот, кои како и Македонија се соочуваат со изразен пад на опфатот на имунизацијата и состојби на епидемии, потврдија дека е потребно сериозно дејствување во сите овие сегменти.

Како член на Фармацевтска комора, Вие активно придонесувате за нејзиното унапредување и афирмирање. Како го оценувате местото на фармацевтот во општеството?

Исклучително сум горда што сум фармацевт, иако мојата доедукација преку докторските и постдокторските студии беше во областа на имунологијата и фармакоепидемиологијата. Положбата и улогата на сите здравствени работници во последните години многу се измени и генерално здравствениот работник го изгуби својот авторитет. Свесни сме дека нашиот здравствен систем недоволно ги користи фармацевтите, како најдостапни здравствени работници, со огромно знаење во однос на лекување на пациентите. Убедена сум дека фармацевтите можат многу повеќе да придонесат за подигнување на квалитетот на здравствените услуги во државата, особено нашите колеги во аптеките и колегите кои работат во болниците и клиниките. Но, тоа ќе го постигнеме само со стручна експертиза и знаење, почит и професионална соработка со колегите и, секако, ставање на пациентите во центарот на нашата грижа.

имунитетот е приоритет

PROTECT

IMUNOβETA

β - glukan сируп и капсули

- ✓ За зајакнување на имунитетот
- ✓ Како помош кај вирусни, бактериски и габични инфекции
- ✓ Кај зголемен стрес, замор и исцрпеност
- ✓ За деца и возрасни

esensa
www.esensa.rs

SEPTIMA
Христо Татарчев 13 Бр.9 Скопје
тел: 02/3060-175

Пред употреба, внимателно да се прочита упатството!
За индикациите, ризикот од употреба и несаканите дејства на граничниот производ, консултирајте се со Вашиот лекар или фармацевт.





Безбедната страна на отровите - активности и трендови на Центарот за контрола на труења при ФФ УКИМ, Скопје

*Сѝручен ѝим на Центарот за контрола на труења,
Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје*

Труењата и изложеноста на токсични супстанции, без разлика дали имаат природно или синтетско потекло, претставуваат голем здравствен проблем во глобална смисла. Секој човек е изложен на токсични супстанции во суптоксични дози. Развојот на хемиската и фармацевтската индустрија во минатиот век доведе до зголемен број случајни, но и намерни експозиции на различни хемикалии (Wu and Sun, 2004). Во САД труењата се втора водечка причина за морбидитет и морталитет. Во земјите во развој бројот на труења е во постојан пораст, при што главна причина е несоодветното ракување со пестициди и јаглеводороди (Khan et al., 2014).

Центрите за контрола на труења низ светот претставуваат специјализирани единици чија примарна општествена дејност е давање на токсиколошки информации и совети поврзани со

дијагноза и третман на труењата. Оттука, произлегува дека овие центри се важен сервис на јавното здравје: обезбедуваат податоци во врска со превенцијата и третманот на акутни труења, развиваат протоколи за ефикасно справување со труењата и даваат соодветни упатства за спасување на жртвите во критични случаи на труење. Во литературата од понов датум се сретнува идејата за автоматизирани центри за контрола на труењата (webPOISONCONTROL®), со чија примена луѓето ќе бидат во можност да направат соодветна класификација на труењата без да воспостават телефонска врска со центарот. Користењето на директен мрежен пристап до водичите за прва помош е брзо, безбедно и лесно, особено за оние што преферираат интернет комуникација. На овој начин перспективно се очекува да се прошири традиционалната дејност на

центрите (Litovitz et al., 2016). Структурната поставеност и функцијата на центрите за контрола на труења може да варира, но во основа тие претставуваат мултифункционални информативни сервиси во кои континуирано се одржуваат бази на податоци за различни производи и супстанции. Со помош на собраните податоци често се овозможува откривање на потеклото на отровот и/или причината што довела до труење.

Една од главните функции на центрите за контрола на труења е да одговорат на итно барање на стручни кадри, како и на сите потенцијално загрозуени лица во случаи на труења. Во состав на некои центри, функционираат токсиколошки лаборатории и/или единици за клинички третман на затруени лица (WHO, 2019). Покрај овие традиционални активности, современите гледишта што наметнуваат превенција од заболувања или експозиција на токсични супстанции, ја истакнуваат едукативната улога на овие сервиси преку запознавање на јавноста со стратегии насочени кон заштита и подобрување на здравјето. Центрите се значајни за хемиската безбедност и јавното здравје, заради тоа што располагаат со податоци за експозицијата на луѓето кон различни хемикалии, за условите што доведуваат до зголемување на ризикот од експозиција и ефектите врз здравјето како последица на експозицијата. Овие податоци можат да се применат за да се намали инциденцата на труења преку идентификација на токсиколошките ризици (токсиковигиланца), стимулирање на превентивни мерки од страна на производителите и регулаторните тела и проценка на ефективност на преземените мерки. Податоците со кои располагаат центрите за контрола на труења придонесуваат за проширување на знаењата поврзани со влијанието на хемикалиите врз здравјето на луѓето.

Во земјите во развој, сè уште предизвик претставуваат советите и препораките поврзани со третманот на труењата, вообичаените обуки, достапноста на лабораториски услуги и антидоти. Истовремено, овие центри имаат задача да ја исполнат својата мисија во насока на обезбедување на јавното здравје преку зајакнување и проширување на добро дефинирани активности, како што се процесот на токсиковигиланца и мониторинг на влијанието на токсиколошките проблеми што преовладуваат во животната средина.



Центрите за контрола на труења треба да бидат подготвени да понудат навремено и континуирано информирање, како и соодветни одговори и известување за здравствените ризици поврзани со определен токсиколошки проблем. Центрите може да служат и како идентификатори за ризични популациски групи, како на пример промени во пропишувањето на лекови, невообичаен стил на зависност, неочекувана примена на некој производ, сценарио за злоупотреба на деца, неидентификуван извор на загадување во животната средина, итн. Во ерата на актуализирање на медицина базирана на докази и истражувања, токсиковигиланцата и информативната функција на центрите се насочуваат и кон еден понов пристап што се карактеризира со придонес во развојот на методологии наменети за проценка на ризикот, користејќи ги податоците од хуманата популација. Податоците што ги содржат центрите на рутинска основа претставуваат придонес во документирањето на проценката на ризикот и во дефинирање на приоритетите за проценка на ризикот од штетни хемикалии (Laborde, 2004). Затоа, севкупно гледано, центрите за контрола на труења обезбедуваат значајни здравствени придобивки, го намалуваат степенот на морбидитет и морталитет како последица од труења преку превентивни активности и обуки за дијагноза и справување со труењата наменети за здравствени професионалци и овозможуваат финансиска заштеда на општеството во целина.

Центарот за контрола на труења - ЦКТ (ckt@ff.ukim.edu.mk) при Фармацевтскиот факултет, УКИМ, во Скопје е специјализирана активна единица, како резултат на потребите на нашето општество од обезбедување на релевантни совети и поддршка во превенцијата, дијагностиката и справувањето со труењата. Во ЦКТ можат да се добијат информации за голем број токсични супстанции и токсични ефекти на лековите, при што една од активностите е континуирано и систематско собирање на нови литературни податоци поврзани со труења. ЦКТ е подготвен да дава одговори во однос на експозицијата на хемиски агенси, вклучувајќи фармацевтски производи, природни токсини, пестициди и индустриски

хемикалии. Притоа, се евалуира степенот на ризик од определена експозиција, се прави проценка за итноста од спроведување на третман и се препорачува соодветен и рационален третман. Проценката се базира на докази и рационален пристап во справување со труењата што подразбира избегнување на непотребни или неефикасни постапки. Во рамки на ЦКТ функционира активна аналитичка лабораторија, како есенцијална компонента на програмите за контрола на труењата, овозможувајќи аналитички услуги на итна основа заради обезбедување помош во дијагнозата и третманот на различни труења. Во лабораторијата се анализираат вообичаени дроги на злоупотреба, како и некои други хемикалии, квалитативно, полуквантитативно и квантитативно. ЦКТ врши услуги и анализи во полето на токсикологијата, собирање и анализирање на податоци за труењата на национално ниво, развој на едукативни програми и материјали од јавен и професионален карактер, подготвува стручни мислења, експертски извештаи, методолошки постапки и дава консултативни услуги.

Научноистражувачката дејност на ЦКТ опфаќа истражување и следење на токсиколошките

својства на нови супстанции/лекови и предикција на ризикот од експозиција на токсични агенси во работната и животната средина.

Едукативната дејност е развиена во правец на обуки на кадри за сопствени потреби и клиенти кои имаат интерес во промоција на превентивни мерки и намалување на последиците поврзани со труењата, размена на знаења, искуства и вештини во форма на предавања, работилници и семинари, пишување и издавање на научноистражувачка и стручна литература, што се засновани на принципот - едукација базирана на научни истражувања и докази.

Апликативната дејност опфаќа базични и применети истражувања во областа на предозирање со лекови и нивна злоупотреба, развој и изведување на токсиколошки анализи, токсиколошка оцена на хемикалии со компјутерски предиктивни модели, токсиколошки експертски мислења, давање на професионални лабораториски и консултативни услуги насочени кон различни аспекти на ризикот од експозиција на агенси со токсичен потенцијал.

ЦКТ располага со капацитет за голем број анализи и услуги како што се: обезбедување на



научни податоци поврзани со превенција, дијагностика и справување со труењата во форма на пишани извештаи, упатства и протоколи; консултативни услуги за здравствени работници кои ја спроведуваат грижата на пациенти со животозагрозувачки труења; консултативни услуги при решавање на токсиколошки проблеми во клиничката практика како што е на пример предозирање со пропишани лекови, ОТС лекови или комплементарен третман со хербални препарати или додатоци на исхрана; изведување на токсиколошки анализи (детекција, идентификација, квантификација) на потенцијални токсични супстанции присутни во различни видови примероци (биолошки материјал, комерцијални производи, вода и други); едукативна дејност со цел подигнување на јавната свест во контрола на труењата (едукација на кадри од служби за итна помош, владини и регулаторни тела преку различни форми на активности (предавања, семинари, работилници) за несаканите ефекти на лековите поврзани со применетата доза/реакции на идиосинкразија); подготовка на стручни и експертски токсиколошки мислења и публикација на стручни, информативни и популарно-едукативни брошури и статии за превенција и заштита при труења.

ЦКТ е подготвен за соработка со сите соодветни здравствени институции од јавен карактер, институции за планирање и спроведување на здравствена грижа, владини агенции и академски ресурси, согласно со претходно опишаните активности. Стручниот капацитет на ЦКТ е применлив и во советодавни цели во областа на регулирање на изложеноста на токсични супстанции во животната и работната средина. Достапните податоци за труењата се корисни како бази на податоци со цел спроведување на епидемиолошки студии на општествено ниво во насока на подобрување на токсиковигиланцата. Покрај претходно наведеното, ЦКТ има за цел спроведување на специјализирани обуки за лекари и други здравствени професионалци, но и општествени работници во областа на клиничката токсикологија и токсикологијата на животна средина за да се обезбеди соодветна нега на затруени пациенти, како и за намалување на ризикот од експозиција на токсични супстанции преку едукативни и целни интервенции. ЦКТ е отворен за соработка со индустријата со цел да се обезбедат информации за јавноста и одговорните агенции за здравствена грижа во однос на специфични комерцијални производи или група на производи. Сумирани податоци за бројот, видовите и последиците поврзани



со експозиција на производи од овој тип може да им помогне на компаниите за известување/декларирање на несакани ефекти поврзани со нивната примена и подготовка на водичи за намалување на ризикот при ракување.

Голем број случаи на труења се резултат на човечката негрижа, запоставување и игнорирање на расположливи информации, што може да се надмине преку промовирање на безбедна употреба на хемикалиите и превенција од труења. Затоа, се надеваме дека во нашето општество ќе се зголеми свесноста и ќе се препознае и искористи знаењето на стручниот тим на ЦКТ. Имено, нашиот стручен тим е на располагање во различни ситуации поврзани со труења, бидејќи научно издржаната и благовремена информација може да спаси човечки живот.

- Laborde A. New roles for poison control centres in the developing countries. *Toxicology* 2004; 198:273-277.
- Litovitz T, Benson BE, Smolinske S. webPOISONCONTROL: can poison control be automated? *American Journal of Emergency Medicine* 2016; 34:1614-1619.
- Khan NU, Mir MU, Khan UR, Khan AR, Ara J, Raja K, Mirza FH. The current state of poison control centers in Pakistan and the need for capacity building. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology* 2014; 3:31-35.
- Wu YQ, Sun CY. Poison control services in China. *Toxicology* 2004; 198:279-284.
- WHO. International Programme on Chemical Safety. Poisons centres. Available at: <https://www.who.int/ipcs/poisons/centre/en/> Assessed on: 26.03.2019.

Промовирана монографијата: Јоден и тироиден статус на населението во Македонија 2018 година

Прим д-р Неда Милевска-Косинова



На 25 март 2019 година, во Деканатот на Медицинскиот факултет беше промовирана монографијата: „Јоден и тироиден статус на населението во Македонија 2018 година“, во издание на Медицинскиот факултет, при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје.

Монографијата ја промовираше деканот на Медицинскиот факултет, **проф. д-р Соња Топузовска**, која истакна дека монографијата претставува синергија на различни аспекти на тироидологијата, и дава особен придонес на полето на јодниот статус кај целокупното население, претставено преку различни популациски групи.

На присутните им се обрати и ректорот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, **проф. д-р Никола Јанкуловски**, кој посочи дека научно-истражувачката работа е не само потреба туку и одговорност на секој академски граѓанин и универзитетски кадар, потенцирајќи дека Универзитетот останува на дискурсот на знаењето и на континуираните напори за обезбедување постојано

стручно осовременување и усовршување со цел највисоки стандарди на образование по теркот на светските наставни и истражувачки центри.

Свои поздравни обраќања имаа и министерот за здравство, **доц. д-р Венко Филипче** и министерот за образование и наука, **доц. д-р Арбер Адеми**, кои упатија честитки до издавачот и авторите и изразија поддршка за идни истражувања и публикации.

Од името на авторите се обрати уредникот на монографијата, **проф. д-р Борислав Каранфилски**, поранешен професор и декан на Медицинскиот факултет и претседател на Комитетот за јоден дефицит при Министерството за здравство, кој даде кус историски осврт на досегашните активности, потенцирајќи дека во постигнатите резултати голема улога играле и играат континуираните и координирани напори на сите нивоа во нашата земја. Од името на авторите, им се заблагодари на сите актери во овие координирани процеси, а особено на членовите на Националниот

комитет за јоден дефицит, чиј состав навистина ја отсликува интердисциплинарноста и комплексноста на ова јавноздравствено прашање.

Во изработката на монографијата, учествуваа 20 автори од врвни установи во земјата, меѓу кои Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина при Медицинскиот факултет во Скопје, Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство – Скопје, Универзитетската клиника за детски болести – Скопје, и Центарот за регионални истражувања и соработка „Студиорум“. Позитивни рецензии за трудот напишаа проф. д-р Хенри Волцке, од Универзитетот „Грајфсвалд“, Германија, и регионалниот координатор на Меѓународната јодна мрежа (Iodine Global Network) проф. д-р Џон Лазарус, од Универзитетот Кардиф во Велика Британија.

Монографијата е резултат на повеќегодишни истражувања, поддржани од програми и проекти финансирани од страна на: Програмата за неонатален скрининг на населението при Министерството за здравство, како и од Канцеларијата на УНИЦЕФ во Скопје, УСАИД и Програмата на Европската комисија за истражувања и иновации „Хоризонт 2020“.

Монографијата е поделена во 4 стручни целини, кои преку 23 авторски трудови даваат осврт на: важноста на јодот во организмот и методите за негово следење; резултатите од студијата за јодниот статус кај школските деца 2016-2017 година, резултатите од студијата за јодниот и тироидниот статус кај бремените жени 2017-2018 година, и тироидниот статус и неонаталниот скрининг кај новородените во периодот 2002-2017 година.

Потврда за важноста на оваа проблематика, како и за успешноста на напорите во оваа сфера во земјата е добиена и од меѓународната стручна јавност, која во труд објавен во 2018 година утврди дека, Македонија, заедно со 11 други земји, меѓу кои и: Јапонија, Данска, САД, Канада, Норвешка, Шведска, Финска, Швајцарија и Австрија се вбројува во ретките земји кои имаат воспоставен одржлив систем за следење и превенција на јодниот дефицит кај своето население.

Монографија: Јоден и тироиден статус на населението во Македонија 2018 година

група автори,
уредник: проф. д-р
Борислав Каранфилски



Паневропската иницијатива EUthyroid, во која учествуваше и Македонија, има за цел да обезбеди докази за економичен хармонизиран пристап за спречување на недостаток на јод во Европа. Оваа монографија го дава токму тоа - преглед на речиси две децении долга меѓусекторска соработка и хармонизирани напори за постигнување и одржување на јодната достаточност кај децата и општата популација, но не оставајќи ги зад себе ранливите групи, како што се новородените и бремените жени.

Монографијата, вклучувајќи ги и податоците собрани како дел од EUthyroid, претставува вредна информација и нуди цврсти докази дека јодната достаточност може да се постигне и одржува со ниска цена а со голема придобивка, и истата може да послужи како модел за други земји кои се посветени да се справат со недостигот на јод меѓу нивното население.

Проф д-р Хенри Волцке, Институт за социјална медицина, Универзитет „Грајфсвалд“, Германија

Оваа монографија е од особена важност, не само затоа што ја разгледува патофизиологијата на недостатокот на јод во организмот, туку и дава преглед на деталните истражувања спроведени во Македонија во последните 15 години во однос на тироидниот и јодниот статус на релевантни групи население во земјата. Овие истражувања и добиените наоди се одличен кредит за земја со релативно мала популација од околу 2 милиони жители. Препознавањето на јодниот дефицит како значајно јавноздравствено прашање од страна на Министерството за здравство, како и ресорните министерства за економија, образование и наука, земјоделство и други институции укажува на посветеноста на здравствените власти кон поставената цел да се одржи веќе надминатиот јоден дефицит во земјата.

Се радуваме на континуирираниот успех на програмата за превенција на јоден дефицит во Македонија и со задоволство ја препорачуваме оваа монографија. Оваа успешна приказна со сигурност може да служи како патоказ за други земји кои би биле заинтересирани и посветени на искоренување на недостатокот на јод кај нивното население.

Проф. д-р Џон Лазарус, Регионален координатор на Iodine Global Network, за западна и централна Европа и професор на Универзитетот „Кардиф“, Велика Британија





Воведување на нови заштитни мерки за фалсификувани лекови во земјите на ЕУ - **СЕРИЈАЛИЗАЦИЈА**

Доц. д-р Арлинда Хаџиу Зајми
Факултет за Медицински науки - Фармација
Универзитет во Телово, Телово

Појавата на фалсификувани лекови е општо јавноздравствен глобален проблем што претставува закана врз здравјето на пациентите. Според податоците на Светската здравствена организација (СЗО) се проценува дека бројот на фалсификувани лекови на светскиот пазар расте од година в година, а речиси секој втор лек кој е купен преку интернет е фалсификуван. Поради опасноста од зголемување на појавата на фалсификувани лекови во легалниот ланец, а со цел обезбедување на сигурни, висококвалитетни и ефикасни лекови, Европската комисија ја има усвоено Директивата за фалсификувани лекови (Directive 2011/62/EU), којашто е во сила од јануари 2013 година. Со ова Директива се воведени строги правила и мерки за обезбедување на сигурни и безбедни лекови, како и строг надзор врз трговијата со лекови.

Строгите правила и мерки опфаќаат:

- задолжителни карактеристики за безбедност - единствен идентификатор - на надворешното пакување на лековите - серијализација;
- заедничко лого на ниво на Европската Унија за идентификација на легалните онлајн аптеки;



- заеднички правила за увоз на активни фармацевтски супстанции -
- Активните супстанции треба да се произведуваат во согласност со стандардите за квалитет (Добра производствена пракса за активни супстанции) без разлика дали се произведени во ЕУ или се увозни. Ако се увозни, земјата од која потекнуваат мора да потврдува дека активната супстанција е произведена во согласност со стандардите, соодветно со оние на ЕУ;
- зајакнување во одржување на евиденцијата во веледрогериите.

Од 9 февруари 2016 година, оваа Директива е дополнета со Делегираната одредба (2016/161 DR), која содржи информации за карактеристиките на безбедносните ознаки, и начинот за проверка на автентичноста на лекот за да има следливост при проверката на дистрибутивниот ланец на лекови.

Според оваа одредба, секој лек што се издава на рецепт ќе мора да има безбедносна ознака на своето пакување и тоа: единствен идентификатор (единствен број на серијализација што овозможува проверка на автентичноста и идентификација на поединечното пакување на лекот и истовремена заштита од отворање, со што се овозможува проверка дали пакуваниот лек бил отворен или заменет.

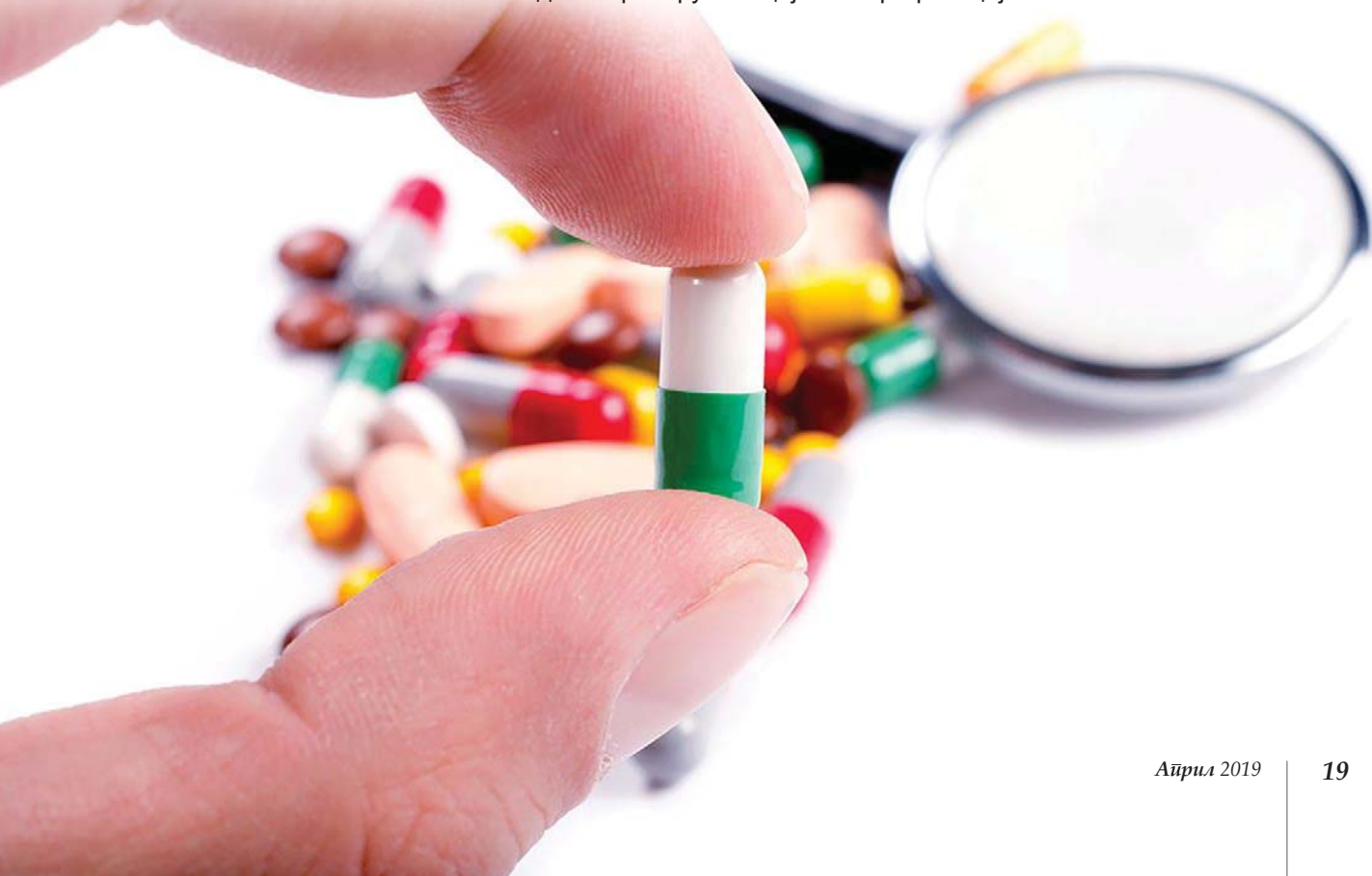
Автентичноста на лекот ќе се проверува во аптеките и во болниците преку единствениот идентификатор кој е втиснат во паковката на лекот во облик на дводимензионален баркод што се читува со помош на обичен скенер. Затоа сите фармацевтски компании ќе мора да бидат поврзани со ЕУ централата - Европската база на податоци (EU Hub), додека крајните корисници - аптеките, болниците и веледрогериите ќе бидат поврзани со националниот систем за проверка на автентичноста на лекот. Затоа производителите се должни сите податоци за лековите да ги поднесат во базата на податоци и во националните бази на државите членки на ЕУ, при што во секој момент ќе може да се проверува автентичноста на лекот во сите аптеки и болници. На тој начин автентичноста на лекот ќе може да се проверува

од страна на производителите на лекови, веледрогериите како и од фармацевтите во аптеките и болниците.

Затоа сите производители на лекови од февруари 2019 година треба да обезбедат на секое пакување лек, кој ќе се пушта на промет во ЕУ, задолжително да има безбедносни ознаки во согласност со Директивата - единствениот серијализациски број и заштита од отворање - и да ги имаат воведено сите податоци за лековите во центарот на европската база на податоци како и во националниот систем на верификација на лековите. Додека веледрогериите, аптеките и болниците треба своите ИТ-системи да ги поврзат со националниот систем за верификација на лекот. Сите национални системи за верификација на лекови во ЕУ се воспоставени во согласност со Директивата за фалсификувани лекови и Делегираната одредба на Комисијата од 9 февруари 2019, кога е почната и примената на проектот на серијализација.

Со овие мерки се очекува да се спречува издавањето на фалсификувани лекови, но, исто така и спречување на други вообичаени грешки, како што е случајното издавање на лекови со поминат рок на употреба или на лекови што се повлечени од пазарот.

Податоците се преземени од интернет
https://ec.europa.eu/health/human-use/falsified_medicines - Европска комисија
www.emvo-medicines.eu/ - Европска организација за верификација на лекови





4th INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE OF THE FACULTY OF MEDICAL SCIENCES



ABSTRACT DEADLINE (EXTENDED):
30 MARCH 2019
medical.conference@unite.edu.mk

UNIVERSITY OF TETOVA
15-17 MAY 2019

Eucerin®

МЕДИЦИНСКА НЕГА НА КОЖАТА
СО ВИДЛИВИ РЕЗУЛТАТИ



НОВО
ЕКСКЛУЗИВНА
И ПАТЕНТИРАНА
АКТИВНА
СОСТОЈКА
THIAMIDOL



ПИГМЕНТНИ ДАМКИ? ВИДНО НАМАЛУВАЊЕ И ПОНАТАМОШНО ПОДОБРУВАЊЕ ВО ТЕКОТ* НА ТРЕТМАНОТ
1-ВИ ВИДЛИВИ РЕЗУЛТАТИ ПОСЛЕ 2 СЕДМИЦИ

*при редовна употреба

Што се хиперпигментации?

Меланинот е пигмент којшто природно се создава во кожата и ја дава нејзината боја. Изложувањето на сончева светлина, хормоналните промени и процесот на стареење можат да доведат до зголемено производство на меланин и образување на хиперпигментации. Хиперпигментациите се појавуваат како потемно пребоени делови и сончеви дамки, што води до нерамномерен тен на кожата.

Има неколку видови на хиперпигментации, но најчесто ги сретнуваме следните:

- пеги
- мелазма
- возрастни дамки
- постинфламаторни (последика од акни)

Решението на Eucerin®

Производите од линијата Eucerin® ANTI-PIGMENT содржат **Thiamidol**, ефикасна и патентирана состојка, којашто делува на основната причина за појава на хиперпигментациите, помагајќи да се намали производството на меланин.

■ Eucerin® ANTI-PIGMENT ПРОИЗВОДИТЕ

- Помагаат за ефикасно намалување на темните дамки и спречување на нивното повторно појавување
- Многу добра подносливост од кожата.

■ Eucerin® ANTI-PIGMENT ИНОВАЦИЈА

- **Thiamidol** е високоефикасен инхибитор на човечката тирозиназа
- **Thiamidol** покажува многу голема ефикасност при намалување на хиперпигментациите.

■ ЕФИКАСНОСТ ПРИ НАМАЛУВАЊЕ НА ХИПЕРПИГМЕНТАЦИИТЕ

- При редовна употреба, првите видливи резултати се забележуваат после 2 седмици и непрекинато се подобруваат во тек на третманот
- Eucerin® ANTI-PIGMENT Серумот со двојно дејство го засилува ефектот на дневниот крем со SPF30.

Иновативна линија Eucerin® ANTI-PIGMENT ТРЕТМАН ПРОТИВ ХИПЕРПИГМЕНТАЦИИ

- Помага за ефикасно намалување на хиперпигментациите и спречува нивно повторно појавување.
- За порамномерен и сјаен тен на кожата.
- При редовно користење првите видливи резултати се после 2 седмици и дава постојано подобрување со времетраење на третманот.
- Сите производи се со многу добра подносливост од кожата.

EUCERIN® ANTI-PIGMENT ПРОИЗВОДИ



СЕРУМ СО ДВОЈНО ДЕЈСТВО

комбинација на патентираниот **Thiamidol** со концентрирана хијалуронска киселина

ДНЕВНА НЕГА

со заштитен фактор од сонце
SPF 30

НОКНА НЕГА

со декспантенол, којшто го помага обновувањето на клетките на кожата во текот на нокта

СПОТ-КОРЕКТОР

за таргетирано нанесување





ЗА ПОКВАЛИТЕТЕН ЖИВОТ



LESTEDON

dutasteride
0,5 mg капсули, меки



АЛКАЛОИД
СКОПЈЕ
Здравјето ѝ пред сè
www.alkaloid.com.mk

МОРБИЛИ, РУБЕОЛА, ПАРОТИТИС (МРП) ВАКЦИНА – ЕФИКАСНОСТ И РИЗИЦИ



Сѐец. фарм. Сања Филкова

МРП е сигурна, ефикасна и економична вакцина во превенцијата на три вирусни многу контагиозни заболувања: морбили, рубеола и паротитис кои можат да предизвикаат сериозни заболувања, компликации и смрт.

Пред воведувањето на оваа вакцина, во 1963 година, и пред вакцинацијата широко да се распространи во светот, големи епидемии на мали сипаници се појавуваа просечно на 2-3 години, предизвикувајќи по проценка околу 2,6 милиони смртни случаи секоја година. Во последните 25 години значително е намалена смртноста од овие три заболувања (3:500) за што придонесе МРП-вакцината.

Во последно време вакцините станаа жртви на сопствениот успех. Јавноста заборави колкав товар и закана носат заболувањата кои се превенирани од вакцините. Главниот мит се појави во 1998 година, кога Andrew Wakefeld ја објави студијата во списанието Lancet, во која ја поврзува МРП-вакцината со аутизам. Имено, докажано е дека оваа студија е лажна, но и понатаму нанесува штетност на јавното здравје. Се уште една четвртина родители во Америка верува дека вакцината предизвикува аутизам. Активностите на антивакциналните движења резултираа со неколку епидемии на инаку заборавените заболувања: морбили, паротитис и пертусис.

Ефикасност и карактеристики на МРП-вакцината

МРП вакцината се состои од три атенуирани вируси, комбинирани со цел да се намали траумата од примање на вакцини. Децата треба да примат

две дози, првата на возраст помеѓу 12-15 месеци, а втората во предучилишна возраст. Втората доза се дава со цел да се имунизираат пациентите кои не развиле имунитет по првата доза.

Придобивките во превенција на заболувањата се соодветно документирани. Имено, компонентата за морбили во првите 20 години превенирала 52 милиони случаи и 5.200 смртности во Америка. МРП вакцината е една од најефикасните интервенции во здравствената заштита. Во периодот од 2000 до 2017 година, вакцинацијата спречи околу 21,1 милиони смртни случаи.

Ризици и несакани дејства на МРП-вакцината

Во пракса не постои лек без несакани дејства. Поблагите несакани дејства од МРП-вакцината вклучуваат температура (секое 7 лице), блага исипаност (1 од 20 случаи), оток на субмандибуларните жлезди или на вратот (1 на 75 случаи), ретки несакани дејства се фебрилни конвулзии (1 на 30.000 дози). Сериозни несакани дејства на МРП-вакцината исто така се ретки: тешки алергиски реакции (помалку од 1 на милион дози) и други толку ретки што е тешко и да се утврди дали воопшто се предизвикани со вакцината (епинапади, кома, тешки оштетувања на мозокот).

Веднаш по Wakefeld-овата лажна студија, друга студија објавена во Lancet 1999 година, тотално ја побива причинската врска помеѓу МРП-вакцината и аутизмот. Опишан е благ пад во дијагностицирани случаи на аутизам што покажува дека нема пораст на нови случаи по примањето на МРП-вакцината. Најмоќната евиденција е најдена

во систематични трудови. Најдобриот комплетиран Cochrane-ов преглед, објавен во 2012 година, прикажува дека имунизацијата со МРП-вакцината е најверојатно коинцидентно поврзана со аутизам, астма, треска и висока температура, дијабетес тип 1, Кроново заболување, демиелизирачки, бактериски и вирусни заболувања. Тоа е прикажано со голем број евидентирани студии кои вклучија околу 14.700.000 деца.

За морбилите

Станува збор за високо контагиозна болест, со оглед дека вирусот кој ѝ припаѓа на фамилијата Paramyxoviridae преживува во воздухот, инфицира површини и два часа по контаминацијата, што значи дека вирусот може да се шири и без директен контакт. Вирусот го инфицира респираторниот систем, а потоа се шири низ организмот. Првиот знак на мали сипаници почнува околу 10-12 дена по изложеноста на вирусот, обично тоа е висока температура која трае 4-7 дена. Во просек 14 дена по изложеноста се јавува исипот, обично на лицето и на горниот дел на вратот, за во рок од три дена да се прошири низ телото и на крај да стигне до дланките и стапалата. Вирусот може да биде пренесен од заразено на здраво лице од 4 дена пред почетокот на исипот до 4 дена по избувнувањето на исипувањето.

Повеќето смртни случаи поврзани со мали сипаници се предизвикани од компликации од оваа болест, почести кај деца на возраст под 5 години или кај возрасни околу 20 години. Најсериозните компликации вклучуваат слепило, енцефалитис,

тешка дијареја следена со дехидратација, инфекции на увото или тешки респираторни инфекции, како на пример пневмонија.

Мали сипаници сè уште се вообичаени во многу од земјите во развој, особено во делови од Африка и Азија. Високиот процент на смртност се јавува во земји со ниски приходи по глава на жител и слаба здравствена инфраструктура која ја прекинува рутинската имунизација, како и во земји кои се соочуваат со природни катастрофи или конфликти. Тешките форми на мали сипаници се поверојатни кај слабо исхранети мали деца, особено оние со недостаток на витамин А или чиј имунолошки систем е ослабен од ХИВ или други заболувања.

За сите три горенаведени заболувања, за кои се дава МРП-вакцината, не постои специфичен антивирусен третман (лек) и можат да предизвикаат сериозни компликации кои се превенираат преку супортивна терапија (витамин А) и нега која обезбедува добра исхрана, соодветно внесување на течности и третман на дехидратација. Антибиотиците треба да се употребуваат за лекување на воспалението на очите и ушите, како и за пневмонија, индицирани и пропишани само од лекар.

Ризици од невакцинирање

Морбилите се една од водечките причини за смрт кај невакцинираните мали деца, главно на возраст под 5 години, носат најголем глобален товар и ризик од компликации. Невакцинираните бремени жени исто така се изложени на ризик од тешки компликации, а бременоста може да



заврши со спонтан абортус или предвремено породување. Секое лице без имунитет кон ова заболување (невакцинирано или вакцинирано лице кое не развило имунитет) може да се зарази. Околу 110.000 лица и покрај достапноста на безбедна и ефикасна вакцина, умреле од мали сипаници во 2017 година.

Невакцинирано дете не е само изложено на ризик да заболи од ова заболување туку и факт дека колку е поголем бројот на невакцинирани деца толку е послаб и колективниот имунитет и поголем е ризикот за напредување на заболувањето и појава на негови компликации.

Превенција

Рутинската вакцинација против мали сипаници за деца, во комбинација со масовни кампањи за имунизација во земји со висока стапка на заболување и смртност, се клучните јавноздравствени стратегии за намалување на глобалната смртност од мали сипаници.

Многу е битно да се постигне висок процент на имунизација на децата на ниво на цела држава, односно 95% од населението, со цел да има добар колективен имунитет.

Стратешка советодавна група на експерти за имунизација на СЗО (SAGE) заклучи дека елиминацијата на мали сипаници е во голема мера под закана, а болеста повторно се појави во голем број земји кои беа постигнале или беа блиску до постигнување на елиминација.

Република Македонија е меѓу високоризичните земји за појава на епидемија на морбили поради трендот на намален опфат на имунизација во последните 8 години. Во Македонија, во однос на примарна МРП-вакцинација во последните пет години, не е констатиран опфат над препорачаните 95%, а во последните три години опфатот со МРП-вакцинацијата континуирано е под 90%. Единствено, МРП ревакцинацијата бележи опфат над 95%.

Нискиот опфат со МРП-вакцината, особено последните години, регистрирање на случаи на заболување, како и појавите на епидемии на мали сипаници, во склоп на целокупната слика во соседните земји и цела Европа, ја потенцира потребата од засилено спроведување на активности за примовакцинацијата со оваа вакцина, вклучително информација, едукација и комуникација со јавноста, пред сè со родителите.

Ставот на педијатрите и сите здравствени работници вклучени во системот на превентивна здравствена заштита од примарно до терцијарно ниво мора да биде ист и позитивен со индивидуален пристап кон сите родители. Довербата на родителите е можно да се обнови само со



добри комуникациски вештини на педијатрите, по пат на информирање на родителите чии деца е потребно да се имунизираат, за сигнификантни здравствени студии со кои се потврдени бенефитите од МРП-вакцинацијата. Потребно е да се искористи секоја можност на родителите детално да им се објаснат придобивките од вакцинирањето и да им се одговори на сите поставени прашања без оглед колку внимание и време е потребно за тоа. Еднакво важно е да се објаснат и ризиците и несаканите дејства на вакцините за што од големо значење е учеството на фармацевтот во тимот за едукација. Ако кон родителите се приде на ваков начин, ретко се случува одбивање на вакцинација. Потребно е да се искористи и влијанието на медиумите за подигање на свеста за имунизација како и секоја друга можност (стручни состаноци, родителски состаноци и др.) за справување со антивакциналните групи.

Стегнатата доверба на родителите за имунизација на нивните деца со МРП-вакцина е единствен начин за ефикасна заштита од сипаници и спречување на епидемии. Влијанието на здравствените работници во тој контекст е од клучно значење.

Вакцината е бесплатна

Право на секое дете е да биде вакцинирано. Должност на родителот е да го заштити и да го вакцинира.

Обврска на здравствениот систем е да обезбеди квалитетни и безбедни вакцини.

Обврска на здравствените работници со добри комуникациски вештини со голема доза на доверба соодветно да го информираат родителот за придобивките и ризиците од вакцинацијата и да одговорат на сите поставени прашања.

Користена литература

1. Институт за јавно здравје на Република Македонија, 2019 година, Мали сипаници (морбили) достапно од: <http://www.iph.mk/mali-sipanici-morbili/>
2. Костовска Ј., Министерство за здравство, 2018, Вакцинација во Република Македонија, достапно од: <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2018/04/prezentacija-za-vakcini.pdf>
3. Какњо М.М., Хасковиќ Р.Е., Хаџиќ Е., Караџа Б., 2018, Морбили, рубеола, паротитис (ММР) вакцина – користи и ризици, Медицинар издање: 17 ISSN: 1840-3697, достапно од: <http://MEDICINAR-izdanje-17.pdf>
4. Министерство за здравство на Република Македонија, 2018, Годишен извештај за програмска и буџетска реализација на Програмата



за задолжителна имунизација на населението во Р Македонија за 2017 година, достапно од: <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2018/06/54-Godishen-izveshtaj-za-realizatsija-na-Programa-za-imunizatsija-za-2017-godina.pdf>

5. Stratton K., Ford A., Rusch E., Clayton AL, Adverse Effects of Vaccines: Evidence and causality, Washington (DC), National Academies Press, 2011, достапно од: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190024/>
6. Horton R. A statement by the editors of The Lancet. Lancet; 2004;363:820-1.
7. Eggertson L. Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines. CMAJ. 2010;182:E199-200.
8. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC, Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. Pediatrics. 2010;125:654-9.
9. Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, Omer SB. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: a review of measles and pertussis. JAMA. 2016;315:1149-58.
10. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD004407.
11. Centers for disease control and prevention [homepage on the Internet]. Vaccine information statements (VISs) [updated 2012 Apr 20; cited 2016 Dec 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/visstatements/mmr.html>.
12. Terbeck S, Chesterman LP. Will there ever be a drug with no or negligible side effects? Evidence from neuroscience. Neuroethics. 2014;7:189.
13. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaoud I, Li J, et al. Autism and Measles, Mumps, and Rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. Lancet. 1999;353:2026-9.



ПОДГОТВЕН
ЗА ПОБЕДА



Отпушта фотографина. Лицето нег позира е модел.

Ropuido

rosuvastatin

филм-обложени таблети од 5 mg, 10 mg, 20 mg и од 40 mg



АЛКАЛОИД
СКОПЈЕ

Здравјејте љупег сè

www.alkaloid.com.mk

ЛЕКОВИ ЗА ПЕДИЈАТРИСКА ПРИМЕНА



НЕДОСТАТОЦИ И ПРЕДИЗВИЦИ

*М-р.фарм. Оливера Крсџиќ-Наковска,
сйец. фарм. Сања Филкова*

Педијатриските пациенти се специфична и многу чувствителна популација на пациенти кои не се мали возрасни и понекогаш е многу ризично да се користат лекови наменети и тестирани на возрасни.

Современата употреба на лекови во терапијата на детски заболувања и новороденчиња се базира на лекови кои не се педијатриски дизајнирани и евалуирани, а нивната ефикасност и безбедност не е потврдена во клинички испитувања на деца. За лекување на педијатриската популација главно сè уште се користат лекови наменети за возрасните. За разлика од возрасните, кај кои цврстите дозажни форми се прифатливи за мнозинството пациенти, потребите на педијатриската популација многу се разликуваат со оглед дека станува збор за новороденчиња, бебиња, мали деца и адолесценти. Педијатриската популација претставува значајна група на пациенти која поради физиолошки и метаболички специфичности има потреба од специјално дизајнирани лекови чија ефикасност и безбедност треба да биде докажана во испитувања на деца од различна возраст. Недостатокот на педијатриски формулации за деца придонесе за масовна примена на лекови неodobрени за употреба (off-label) и нерегистрирани лекови (unlicensed).

Во зависност од тераписката област се проценува дека помеѓу 50% и 90% од лековите никогаш не се евалуирани за употреба кај деца и новороденчиња, но секојдневно се употребуваат во праксата како off-label и unlicensed лекови.

Феноменот на недостаток на педијатриски дизајнирани и евалуирани лекови во терапијата е присутен во различни области на педијатријата како: кардиологија, пулмологија, терапија на болка, психијатрија, онкологија и др.

Терминот „терапевски сирачиња“ првпат е употребен од Shirkey 1968 година, со цел да укаже на проблемите за несоодветната фармакотерапија за деца и новороденчиња. Првите несакани дејства на лековите кај деца се забележани во 30-тите години на минатиот век, кога починале 107 деца по терапија со еликсир од сулфонамиди. Поради слабата растворливост во вода, сулфонамидите се растворени во diethylene glycol, за кој дотогаш не постоеле податоци за токсичност. Во Колумбија 1956 година примената на сулфонамиди била следена со висока стапка на смртност и пораст на инциденцата на керниктерус кај предвремено родени деца. Синдром на „сиви бебиња“ и појава на кардиоваскуларен колапс по примена на chloramphenicol е забележан во 1959 година. Најголема трагедија се случила во периодот од 1959 до 1961 година по примената на thalidomide кај бремени жени. Како мерка која директно следувала за спречување на трагедии предизвикани од лекови било воведувањето на Одобрението за пуштање на лековите во промет.

Употреба на нерегистрирани лекови. Регистрациското решение е потврда за ефикасност, безбедност и квалитет на лекот. Упатството

за лекот е резултат на соодветни долгогодишни претклинички и клинички испитувања. Пропишување на лекови надвор од упатствата, подразбира дека терапијата не е базирана на докази туку врз мислење, искуство и екстраполација. Недостатокот на педијатриски формулации е една од најчестите причини за употреба на нерегистрирани лекови. Примената на нерегистрирани лекови е забележана во најголем процент кај деца на возраст до 12 години.

Импровизираната подготовка на течни форми на лекови за деца со уситување на таблети или отворање на капсули наменети за адултна употреба во болнички аптеки е уште еден вид на неодобрена примена на лекови. Притоа останува ризикот за грешки во дозирањето и појава на несакани дејства.

Примената на лекови кои не се одобрени за употреба подразбира нивна употреба надвор од одобрените индикации, дози, начин на администрација, возраста на пациентот и назначените контраиндикации во упатството за лекот.

Употреба на лекови надвор од одобрените индикации. Специфичните состојби во педијатријата и неонатологијата побаруваат и специфични терапевтски средства. За најголемиот број такви состојби се употребуваат лекови за адултна популација. На пример, нестероидниот антиинфламаторен лек *indomethacin* често се употребува во неонатологијата, но не за инфламаторни заболувања туку за нехируршко затворање на *ductus arteriosus*. Овој лек исто така се употребува во терапијата на *Bartter*-овиот синдром кај доенчињата и децата; *theophylline* во неонатологија не се користи за терапија на астма туку како превенција за апнеа на новороденчињата. Еден од ретките исклучоци е *surfactant*, лек специјално дизајниран за терапија на педијатриски состојби – респираторен дистрес синдром. Сепак, и покрај високиот степен на развој на фармацевтската индустрија, секојдневно се соочуваме со недостаток на соодветна терапија за вообичаени состојби на децата како што се: дијареја, бронхитис, срцева инсуфициенција итн. кои се разликуваат од истите состојби кај возрасните.

Употреба на лекови надвор од одобрениот начин на администрација. Поради недостаток на комерцијални лекови за орална употреба кај деца, во пракса не ретко се случува лекови за парентерална примена за возрасни да се употребуваат како орални препарати кај болни деца, што ги изложува на зголемен ризик од несакани дејства на лековите.

Достапност на лекови во дози за деца. Најголем број од постоечките лекови на пазарите на земјите низ светот не се достапни во форми кои можат орално или парентерално да се применат кај деца. На пример, *captopril* на пазарот е достапен во форма на таблети од 12,5; 25; 50 и 100 mg, што ги задоволува потребите за дневни дози кај возрасните. Кај доенчиња дозата за *captopril* се движи од 0,1-0,3mg/kg телесна тежина, па таблетите во овие јачини не се примениви. Најмалку достапни се лековите за терапија на кардиоваскуларните заболувања (12%-14%) во однос на други терапевтски групи на лекови. Исто така и парентералните форми главно се премногу концентрирани за деца. На пр. *digoxin* за парентерална примена е достапен само во концентрација од 500µg/2ml. Дневната доза за новородени деца изнесува 4-8µg/kg и одмерување на овие мали волумени често предизвикува интоксикација.

Постои изразена разлика во достапноста на педијатриски форми на лекови помеѓу државите. Очигледно е дека големината на пазарот и финансиската добивка на компаниите ја диктира достапноста на оралните препарати за деца. САД има најголем број регистрирани лекови за орална употреба за деца до 12 години (47,7%), потоа следува Германија со 39,1%. Сепак, ниту во Америка не постои ниту еден орален антихипертензив во форма за орална употреба за деца до 12 години. Тоа значи дека децата со хипертензија низ светот се лекуваат со препарати кои се приготвуваат во аптеки и чиј квалитет, ефикасност и безбедност не се еквивалентни на оригиналните препарати за возрасни.

Намалена безбедност на off-label и unlicensed лекови. Недостаток на комерцијални препарати, педијатриски дизајнирани лекови, претставува голем безбедносен проблем, од причина што многу лекови се приготвуваат во аптеки од таблети и капсули, а инјекционите раствори се разблажуваат, при што биолошката расположливост и квалитет





на овие препарати се крајно несигурни. Покрај тоа, одредени форми како што се филм-обложени таблети не смеат да се делат ниту, пак, да се уситнуваат што дополнително го намалува изборот. Делењето на таблети може да доведе до погрешно дозирање на лекот, уситнувањето на таблетите може да влијае на ресорпцијата на лекот, а сето тоа може да резултира со терапевтски неуспех. Вакви модифицирани препарати се означуваат како нерегистрирани лекови доколку модификацијата на комерцијалниот лек не е тестирана. За модифицираните препрати кои се употребуваат за и.в. примена неопходно е тестирање на стерилност и пирогеност. Задолжителни тестови за лековите за орална употреба се потентност на активната супстанција, биорасположивост и стабилност под нормални услови. За жал, во пракса, податоците за биорасположивост, ефикасност и безбедност на extempore приготвени препарати вообичаено недостасуваат. Најголем процент на несакани дејства е пријавен кај адолесцентите.

Треба да се има предвид дека педијатриската фармакологија е полна со примери како нови лекови имаат непознат профил на несакани реакции и како е потребна дополнителна и широка употреба на лекот и долго постмаркетиншко следење за да се регистрираат евентуалните тешки и ретки несакани дејства. На пример, примената на prorofol потврдила дека постои опасност за развој на пропофол инфузионен синдром кај децата, потоа во однос на тетрациклините, биле потребни осум години примена за да се покаже дека овој антибиотик е одговорен за појава на хиперплазија на забите. Денес е познато и тоа дека често употребуваниот phenobarbiton го зголемува ризикот за развој на несакани дејства поврзани со памтењето и однесувањето, а антихистаминикот promethazine е контраиндициран кај деца помали од две години поради можноста да предизвика сериозна респираторна депресија.

Помошни лековити средства во педијатриските формулации. Голем број лекови кои се користат во терапијата на неонатуси се неадекватни поради помошните лековити супстанции кои се нивен составен дел. Помошната супстанција која се користи за extempore подготовка на лекови (excipients) и која во принцип треба да биде фармаколошки неактивна супстанција, кај децата исто така може да предизвика несакани дејства. Постојат докази дека одредени помошни супстанции можат да влијаат на процесот на растот и развојот на педијатриската популација. Во литературата е опишано дека кај деца особено на помала возраст propylene glycol може да предизвика хиперосмоларност, засладувачите можат да го зголемат нивото на шеќер во крв, sorbitol и xylitol осмотска дијареја, лактоза интолеранција итн. Од наведените причини, помошните средства е потребно да подлежат на темелна анализа и проценка на безбедноста во однос на хемиски структури, реактивност и дози кои се користат во педијатриската популација, како и нивната токсичност пред да бидат вградени во педијатриски формулации.

„ЗА“ и „ПРОТИВ“ off label и нерегистрирани лекови. Хелсиншката декларација за пропишување на неodobрени лекови за употреба гласи:

„Во лекување на пациентот, каде што не постојат недокажани интервенции или не биле ефикасни, лекарот, по советување со стручни лица, со согласност од пациентот или правно овластено лице, може да користи недокажана интервенција во лекување на пациентот ако истата во согласност со проценката на лекарот нуди надеж за спасување на живот, повторно оздравување или ублажување на болките“.

Во пракса примената на овие лекови е одговорност на пропишувачите и фармацевтите. Слободата на лекарот да пропишува off-label лекови носи значајни предности, овозможува иновации во клиничката пракса, посебно кога одобрените третмани не успеале. Во исто време off-label употребата на лекови има непотврдена ефикасност, незадоволителна безбедност и потенцијално негативни последици.

Употребата на off-label лекови не е незаконска туку треба да биде регулирана и мониторирана во интерес на здравјето на пациентите. Клучна грижа се евентуалните ризици за пациентите и трошоците на здравствениот систем.

Недостаток на лекови дизајнирани за педијатриска употреба. Примената на лекови неodobрени за употреба и нерегистрирани лекови е широко распространет феномен карактеристичен за популацијата на новороденчиња, деца, но и за бремени жени т.е. за време на интраутерино

растење на детето. Заеднички именител на овој феномен е недостаток на соодветни клинички испитувања на лековите кај новородени деца, деца и бремени жени. Тоа е директна последица на строгата законска регулатива и етички кодекси кои практично ги оневозможува сите истражувања кај децата и бремените жени до крајот на 20 век.

Истовремено, историски гледано, фармацевтската индустрија не била доволно заинтересирана за спроведување на педијатриски студии кои вклучуваат деца како субјекти на клинички испитувања. Тоа се случувало поради малиот пазар, специфичните биолошки, физиолошки и психолошки разлики кои ја карактеризираат педијатриската популација и поради големиот трошок за истражувањата. Проблемот на педијатриските студии дополнително е зголемен поради одговорноста на истражувачите и многуте етички норми во врска со почитување на принципот на доброволно прифаќање на децата за учество во клиничките истражувања. Сето тоа резултирало со недостаток на педијатриски дизајнирани и тестирани лекови за лекување на деца.

ЕУ Регулатива. По согледувањето на неопходноста од воведување на нови закони за примена на лекови во детската популација, изведување на клинички истражувања и испитувања на лекови кај деца, САД во 1998 година донесоа закон кој овозможува спроведување на овие студии кај деца, а истовремено и финансиско стимулирање на компаниите да произведуваат и регистрираат лекови во соодветни педијатриски форми. Следувале голем број спроведени студии со цел промоција на off-label употреба особено во педијатриската популација и кај бремени жени и пациенти заболени од ретки болести. Истите овозможуваат разгледување на одобреност за нови индикации од страна на Американската агенција за храна и лекови (FDA). По примерот на FDA во 2004. година, во рамките на Европската агенција за лекови (EMA), усвоена е предлог-регулатива за примена на лекови кај деца, а новиот закон стапил на сила во јануари 2007 година. Клучната цел на законот е да обезбеди висококвалитетни истражувања и развој на сè поголем број лекови кои се користат за лекување на деца со валидно одобрение за ставање во промет, како и да обезбедат поверодостојни информации за нивната примена. За оваа цел е формирано посебно тело Европски педијатриски комитет (PDCO). За секој нов лек, производителот изготвува план за педијатриско истражување во кој ја образложува безбедноста на децата опфатени во планираната студија, како и применливоста на добиените резултати во процесот на регистрација на лекот. Во периодот од формирање на Педијатрискиот комитет во рамките на EMA до

2012 година, од страна на Одборот за педијатриски лекови, е одобрено повеќе од 600 педијатриски истражувачки планови. Исто така, на годишно ниво се спроведуваат 350-400 клинички истражувања кои вклучуваат деца од 0 до 18 години. Европската регулатива прецизно регулира, уредува и контролира развој и тестирање на педијатриски лекови. Притоа, целта е да се обезбедат сигурни и ефикасни лекови во педијатриската практика.

Предизвици и перспективи. Дизајнираните педијатриски лекови се наменети за одредена возрастна група, имаат најсоодветна фармацевтска дозжна форма и најсоодветен начин на администрација. Прифатливоста и преферентноста на детето кон различни дозжни форми се разликува во зависност од возраста на детето, индивидуалната здравствена состојба, однесување, евентуален инвалидитет и влијание на средината. Развојот на фармацевтски педијатриски производи треба да биде фокусиран на развој на дозжни форми на лекови кои ги задоволуваат потребите на мнозинство деца во целната возрастна група. Оралните фармацевтски форми може да бидат достапни како течни форми (раствори, сирупи, суспензии), цврсти форми готови за употреба (таблети и капсули) и формулации за подготовка (прашоци или таблети за изработка на раствори или суспензии). Течните форми и формулации кои брзо се раствораат се погодни за сите возрасти. Оралните фармацевтски форми за деца се предизвик за формулирање, а изборот на формата зависи од физичко-хемиските и органолептичките особини на лековитата супстанција, од предвидената доза и возраста на детето. Како резултат на развојот на фармацевтска технологија и користење на современи методи за производство, развиени се голем број различни типови на таблети како што се таблети за цваќање, солублети, ородисперзбилни таблети, мини таблети, како и атрактивни



форми во вид на медицински гумени бонбони, лижавчиња, орални ленти и наполнети цевчиња, со што и цврстите дозажни форми стануваат прифатливи за речиси сите возрасни групи.

Во лековите за педијатриска примена активната супстанција не мора да биде во иста форма како во лековите за возрасни. Така, на пример, кога активна супстанција се вградува во течен производ може да се одбере форма со подобра растворливост или вкус.

Иако новите докажани клинички информации кај индивидуалните пациенти укажуваат за можност за проширување на индикациите за одредени групи на лекови, тоа сè уште ретко се случува од причина што генеричките лекови немаат заинтересирани финансиери за намирање на основните трошоци, а во однос на брендираните лекови, правење на дополнителни скапи клинички испитувања се чини излишно.

ЗАКЛУЧОК. Основната стратегија за унапредување на ефикасна и безбедна фармакотерапија на заболувањата кај децата опфаќа: спроведување на соодветни клинички испитувања на лековите кај деца на различна возраст, стимулирање на развојот на лекови дизајнирани за

деца во согласност со насоките на ЕМА и PDCO, производство на формулации кои можат да ги користат децата од различни возрасни групи, како и регулатива која пропишува есенцијална листа на производи кои мора да бидат достапни на пазарот на секоја земја.

Формирање на стручно тело кое одлучува за употребата на лековите, вклучувајќи и off-label лекови при терапијата на педијатриски заболувања, што инаку е пракса во земјите на ЕУ, претставува приоритет во унапредување на фармакотерапијата на децата.

Користена литература

Conroy, S., McIntyre, J., Choonara, I., Stephenson, T., 2000, Drug trials in children: problems and the way forward, J Clin Pharmacol. 49str. 93–97;

CHMP 1, 2013, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Paediatric Committee (PDCO), Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2;

EEC1, 2007, Regulation (EEC) No 1901/2006, Paediatric Investigation Plan (PIP), Official Journal of the European Union, L 378/1.

ISOMAR®

ДИШЕТЕ СЛОБОДНО!



ИЗОМАР СПРЕЈ ЗА АЛЕРГИИ

Isomar спрејот за алергии ги смирува и хидрира иритираните дишни патишта и благодарение на синергијата помеѓу состојките со двојно дејство, помага во отстранувањето на симптоми на настинки и алергии.





АСТАКСАНТИН

STRONG NATURE®
АСТАКСАНТИН

 **Астаксантин**  **Витамин Ц**

STRONG NATURE® АСТАКСАНТИН е додаток во исхраната на база на астаксантин и на витамин Ц. • Витаминот Ц придонесува за нормално функционирање на имуниот систем и за заштита на клетките од оксидативен стрес.

Препорачана дневна доза:

Возрасни: 1 капсула дневно, за време на оброк.



Витаминот Ц придонесува:

- ✓ **за нормално функционирање на имуниот систем**
- ✓ **за заштита на клетките од оксидативен стрес**



ДОДАТОК ВО ИСХРАНАТА
30 капсули

Додатоците во исхраната STRONG NATURE® се произведени согласно со барањата на стандардот ISO 9001:2015 и со принципите на системот HACCP. Предупредувања: Производот не се препорачува за деца, трудници и за доилки, ниту за лица коишто се преосетливи на која било од состојките на производот. Производот не се употребува како замена за разновидна исхрана. Да се чува на температура до 25°C, заштитено од светлина и од влага. Да се чува надвор од дофат на деца. Да не се надминува препорачаната дневна доза.

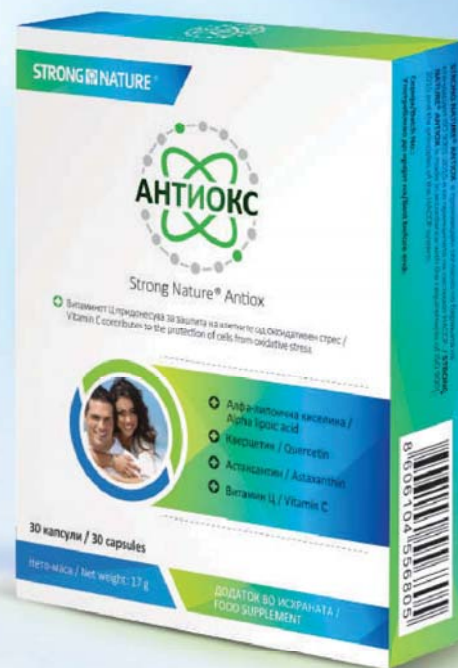


STRONG NATURE® АНТИОКС

⊕ **Алфа-липоична киселина** ⊕ **Кверцетин**
⊕ **Астаксантин** ⊕ **Витамин Ц**

STRONG NATURE® АНТИОКС е додаток во исхраната на база на алфа-липоична киселина, кверцетин, астаксантин и на витамин Ц. Витаминот Ц придонесува за заштита на клетките од оксидативен стрес.

Препорачана дневна доза: Возрасни:
1 – 2 капсули дневно, за време на оброк.



Витаминот Ц придонесува:

✓ **за заштита на
клетките од
оксидативен стрес**



ДОДАТОК ВО ИСХРАНАТА
30 капсули

Додатоците во исхраната STRONG NATURE® се произведени согласно со барањата на стандардот ISO 9001:2015 и со принципите на системот HACCP. Предупредувања: Производот не се препорачува за деца, трудници и за доилки, ниту за лица коишто се преосетливи на која било од состојките на производот. Производот не се употребува како замена за разновидна исхрана. Да се чува на температура до 25°C, заштитено од светлина и од влага. Да се чува надвор од дофат на деца. Да не се надминува препорачаната дневна доза.



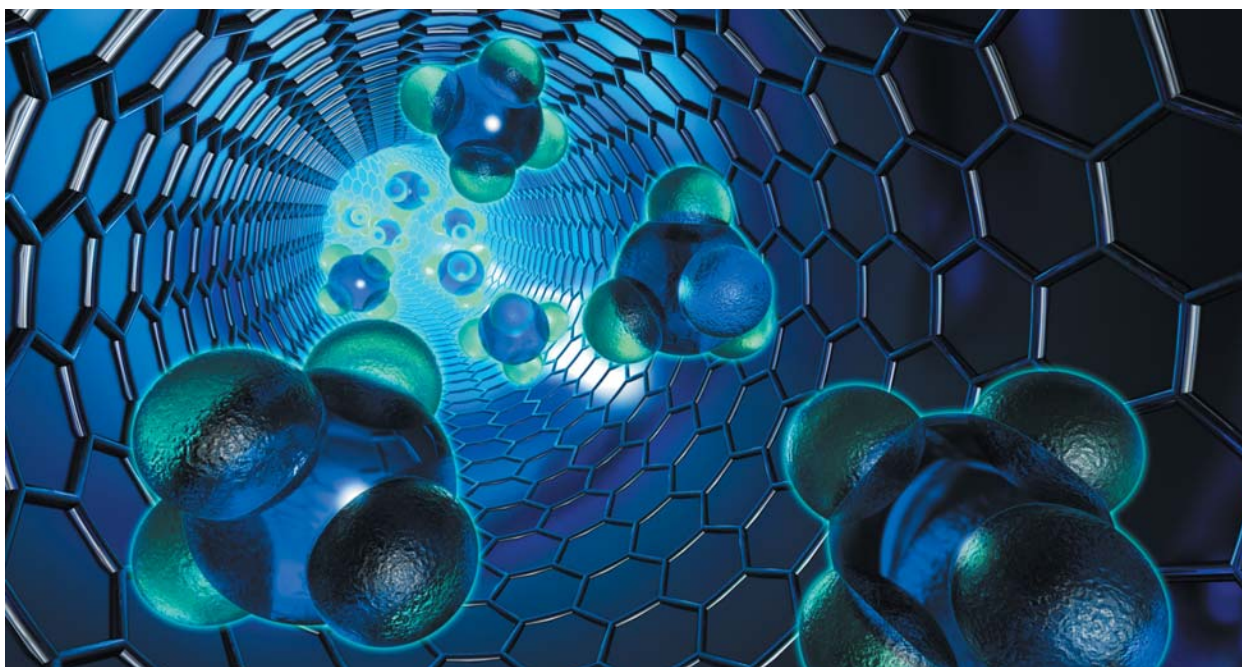
АЛКАЛОИД

АЛКАЛОИД КОНС ДООЕЛ Скопје
бул. А. Македонски 12, 1000 Скопје, Република Македонија

Карактеризација и евалуација на наночестички со PLGA за контролирана испорака на лекови

доц. д-р Елена Дракалска
проф. д-р Бисџра Ангеловска

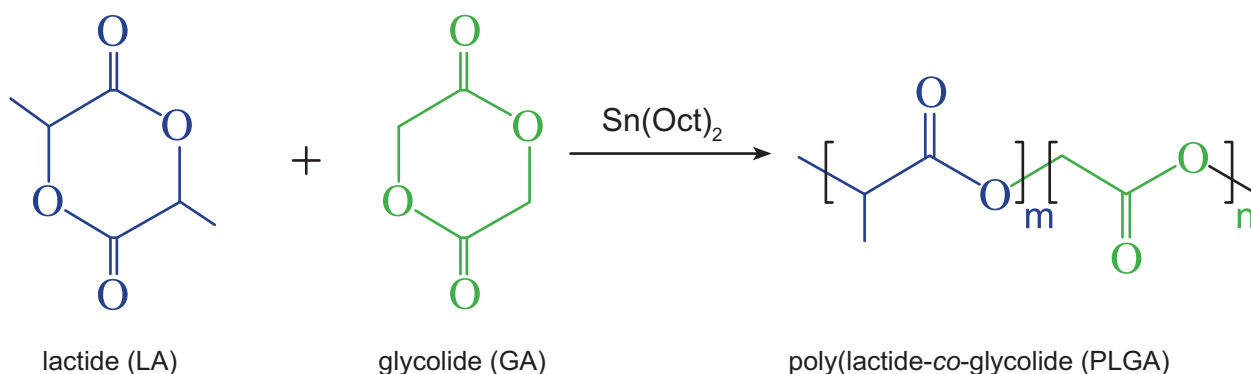
асс. м-р Марија Шџерјова
м-р Даниел Цветановски



Испораката на терапевтски активни супстанции до целното ткиво претставува огромен проблем при терапијата на многу болести. Конвенционалната терапија се карактеризира со слаба биорасположивост, намалена ефективност, несакани ефекти и намалена селективност. Со цел да се надминат овие проблеми како потенцијална стратегија е инкорпорирање на активните супстанции во наночестички. Како носачи на различни видови лекови, наночестичките обезбедуваат контролирана испорака на активната супстанција до целното ткиво, заштита од брза деградација и клиренс и висока терапевтска концентрација. Постигнувањето на оптималната терапевтска концентрација со помош на наночестички во таргет ткивата ја налага потребата и од пониска доза на активната супстанција. Контролирањето на терапевтската концентрација на активната супстанција е од клучно значење за постигнување на оптимални резултати со минимизирани несакани ефекти. Современите методи кои се користат за изработка на наночестички обезбедуваат

намалување на нивните димензии што обезбедува уникатни физичко-хемиски и биолошки карактеристики. Примената на овие методи ги прават нано-структурите едни од преферираните материјали за биомедицинска апликација, со исклучително значење и примена за фармацевтски цели. Во прилог, начинот на формулација како и употребата на појдовните материјали за изработка на наночестичките кои генерално се биодеградабилни предизвикува намалена токсичност, подобрување на ослободувањето на активната супстанција *in vitro* и *in vivo*, зголемување на растворливоста и оптимизација на биорасположивоста.

Во последните три децении интересот особено е фокусиран врз формулација на наночестички на основа на биоразградливи полимери. Овие полимери се природни или синтетички по потекло, кои генерално се метаболизираат до биокомпатибилни и безбедни мономери нормално присутни во телото. Биодеградибилните полимери се класифицирани на природни и синтетски. Синтетските биоразградливи полимери кои најчесто се користат



Слика бр.1 Добивање на PLGA со процес на полимеризација

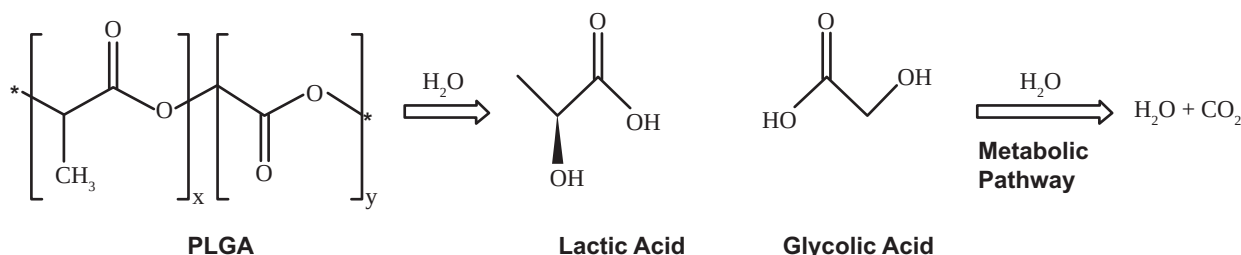
за формулација на наночестички за испорака на лекови вклучуваат релативно хидрофобни материјали, како што се α -хидрокси киселини (поли млечна ко-гликолна киселина, PLGA), полианхидриди, и други и природни полимери, како што се комплексни шеќери (хијалуронан, хитосан) и неоргански биоматеријали како хидроксиапатит. Помеѓу достапните биоматеријали, примената на PLGA покажала огромен потенцијал како носач за испорака на лекови. Екстензивните клинички проучувања се должат на фактот што овој полимер е одобрен од FDA, физички е мошне стабилен и биокompatибелен што претставува идеален кандидат за испорака на лекови, протеини, полипептиди, ДНК и РНК.

Полилактид когликолид (PLGA) базирани наночестички

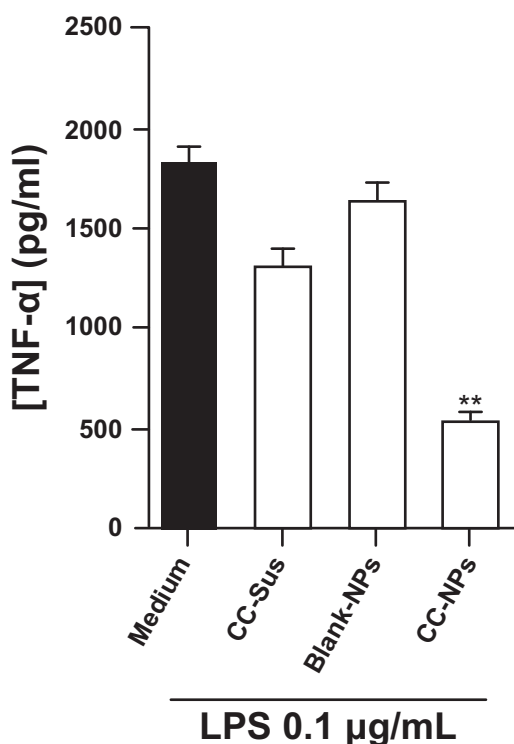
PLGA претставува кополимер на полимлечната киселина (PLA) и поли гликолна киселина (PGA). Се добива со процесот на кополимеризација на цикличните димери (1,4-dioxane-2,5-diones) од гликолната и млечната киселина. Вообичаено, како катализатори при овој процес се употребуваат калај 2-елилхексаонат, калај 2-алкоксид или алуминиум изопропоксид. Во процесот на полимеризација, мономерните единици се поврзуваат меѓусебно со помош на естерска врска, образувајќи линеарен, аморфен полимер. Шематски процесот е претставен на слика бр.1.

Овој полимер е особено актуелен и детерминиран како безбеден бидејќи во телото се хидролизира до биодеградибилни мономерни (млечна и гликолна киселина) кои се метаболизираат со Кребсов циклус и се отстрануваат од телото во облик на јаглероден диоксид и вода што резултира со минимална системска токсичност.

Дополнителна предност, особено во нанотехнологијата, претставува можноста од формулација на кополимери со различна молекулска маса преку варијација во соодносот меѓу мономерните единици што обезбедува продолжување на времето на деградација, поголема стабилност и можност за инкорпорирање на хидрофилни и хидрофобни лекови за насочена испорака до целните ткива. Генерално, времето на деградација е значително пократко кај кополимери со повисока содржина на гликолиди поради високата хидрофилност, ниската молекулска маса и аморфната форма. Покрај наведените, деградацијата на PLGA зависи и од начинот на подготовка на наночестичките, големината, формата, физичко-хемиските параметри (pH, температура) и механизмот на хидролиза. Генерално, PLGA наночестичките се интернализираат во клетката преку клатрин посредувана ендоцитоза. Оваа интеракција локално предизвикува реверзибилна промена на везикуларната мембрана и навлегување на наночестичките во цитоплазмата по само 10 минутна експозиција. Површинскиот полнеж има исклучително влијание врз интернализацијата



Слика бр. 2 Метаболизам на PLGA



Слика бр.3 Употреба на PLGA NPs при третман на инфламаторни заболувања на цревата

на наночестичките во клетката. Позитивно наелектризираните честички имаат афинитет кон негативно наелектризираната мембрана и обезбедуваат повисок степен на интернализација. Спротивно, кај негативно наелектризираните наночестички потребна е површинска модификација со хитозан или полиетилен гликол со цел да се обезбеди нивно навлегување во клетката.

Употреба на PLGA наночестички при третман на инфламаторни заболувања на цревата

Улцеративниот колитис и Кроновата болест претставуваат најчестите форми на инфламаторни заболувања на цревата. Генерално, конвенционалниот третман на овие заболувања е сличен и вклучува примена на 5-аминосалицилна киселина, кортикостероиди, антибиотици и во одредени случаи имunosупресиви и биолошки лекови. Сепак, постепено зголемување на дневниот внес, неопходно за да се одржи фармаколошкиот ефект, резултира со сериозни несакани ефекти. Со цел да се надминат овие недостатоци, спроведени се клинички студии со инкорпорирање на активни супстанции во PLGA наночестички, како соодветни кандидати за испорака до целното ткиво при инфламаторни болести на цревата.

Со примена на наночестички се обезбедува акумулација на истите на површината од

улцерираното ткиво поради големата содржина на слуз и, соодветно, ослободување на активната супстанција на целното место. Можноста за површинска модификација на PLGA наночестичките дополнително ја зголемува нивната примена во третман на воспалителни заболувања на цревата. За дополнителна заштита од киселата pH средина и ензимска деградација при транспортот низ ГИТ, метод од избор при формулација на наночестичките е обложување со pH сензитивен полимер, на пример Еудрагит. Односно, при модификација со Eudragit со инкорпориран куркумин, кој поседува силна антиинфламаторна активност, забележана е значително повисока пермеација низ монослојот од CaCo 2 клетки, споредено со куркумин применет во облик на суспензија. Исто така, секрецијата на TNF-α од страна на J774 макрофагите и инфилтрацијата на неутрофилите ин vivo била значително намалена при апликацијата на “куркумин” инкорпориран во новоформулираните pH сензитивни наночестички.

Слични резултати биле постигнати и при употреба на pH сензитивни Eudragit/PLGA наночестички со инкорпориран “буденозид”.

Во друга клиничка студија направена е споредба при употреба на “циклоспорин А” инкорпориран во слободни PLGA наночестички и наночестички модифицирани со Eudragit. Резултатите покажале целосно ослободување на активната супстанција од необложените наночестички во желудникот уште во првиот час од апликацијата, што значително го зголемува ризикот од системска апсорпција и појава на несакани ефекти. Спротивно, при површинско обложување со pH сензитивен полимер, активната супстанција се ослободила во улцеративната лезија, обезбедила намалување на појавата на ректално крвавење, дијареја и губење на тежината. Со оваа студија дополнително се докажува дека PLGA наночестичките се идеални кандидати за испорака на лекови при инфламаторни болести на цревата, поради можноста од модификација на површината со различни полимери без интеракција меѓу истите докажано со диференцијална скенирачка калориметрија.

Употреба на PLGA наночестички за испорака на лекови против хипертензија

Хипертензијата е водечки фактор за појава на кардиоваскуларни заболувања. Докажано е дека 40% од развиените формулации за третман на хипертензија се карактеризираат со ниска растворливост и липофилност што е проследено со ниска биорасположивост и, последователно, фреквентно дозирање за да се постигне

терапевтската концентрација. Со цел да се постигне продолжено ослободување и намалување на фреквенцијата на дозирање, формулирани се полимерни наночестички за испорака на антихипертензивни агенси.

На пример, во една клиничка студија “рамиприлот” бил инкорпориран во PLGA наночестички со помош на методот на нано-преципитација, користејќи Pluronic како стабилизатор. “Рамиприлот” претставува потентен антихипертензивен агенс, кој, нажалост, се карактеризира со слаба растворливост во вода и бирасположивост од само 28-32%. Резултатите од спроведената студија покажале дека нано-преципитацијата е метод од избор при инкорпорирање на липофилни лекови, со ефективност на енкапсулирање од 85%. Исто така, формулираните наночестички обезбедиле продолжено ослободување на „рамиприл“, кое зависи од соодносот меѓу полимерот и стабилизаторот. Односно, со намалување на големината на честичките зголемување на концентрацијата на Pluronic и намалување на концентрацијата на PLGA се постигнало продолжено ослободување на околу 80% од инкорпорираниот “рамиприл”.

Со цел да се подобри фармакокинетскиот профил на “фелодипин”, истиот бил инкорпориран во PLGA наночестички, со помош на методот на емулзификација, проследен со испарување на органскиот растворувач. “фелодипинот” спаѓа во групата на калциумови блокатори и се карактеризира со ниска водорастворливост и иницијално ослободување при апликација на конвенционалните дозирани форми. При инкорпорирање во биодеградибилните наночестички, “фелодипинот” инвиво не предизвикал промена на биохемиските параметри, ниту пак детектирана нанотоксичност врз бубрезите, срцето и хепарот по орална администрација на подготвената формулација. Со енкапсулирање во PLGA

наночестички, фелодипинот следел продолжено ослободување, без иницијалниот burst ефект карактеристичен за патентирани препарати. Резултатите се претставени на слика број 4.

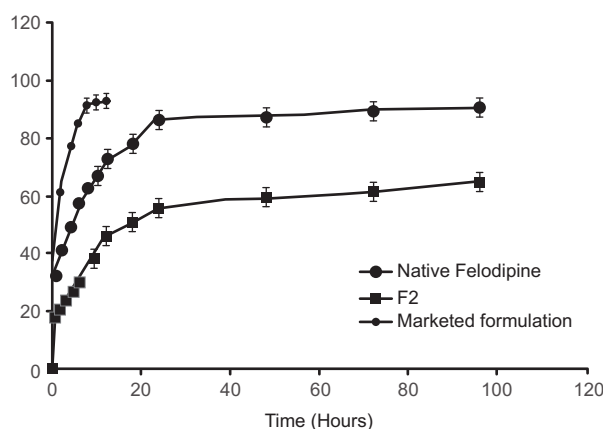
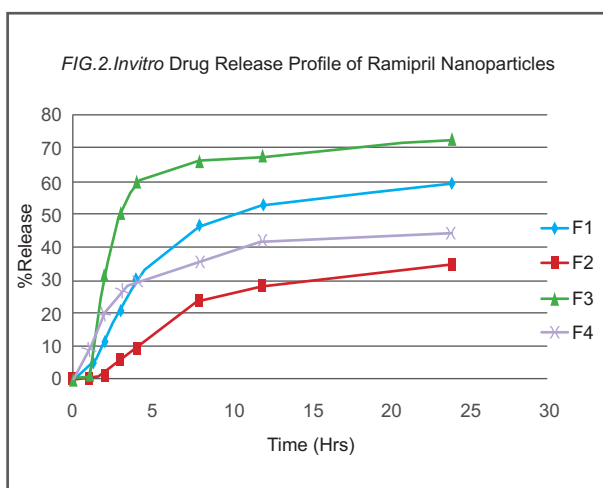
Патентирани формулации на основа на PLGA за испор

Поради зголемената популарност на наночестичките на основа на PLGA за испорака на лекови, бројот на патентирани формулации сè повеќе се зголемува. Во табела 2 се претставени комерцијално достапните наночестички за испорака на лекови при различни заболувања.

Заклучок

Резултатите од клиничките студии потврдуваат дека PLGA наночестичките претставуваат одлични потенцијални системи за испорака на лекови.

- PLGA како наносистеми се формулирани од материјали кои се биокompatibilни, биодеградибилни и неимуногени
- Поседуваат уникатни својства како термодинамичка стабилност, мали димензии на честичките (1-200 nm), низок индекс на полидисперзност и негативен зета-потенцијал
- Методите на подготовка се достапни
- Структурата е компатибилна за низа хидрофилни и хидрофобни активни супстанции со висока ефикасност на енкапсулирање користејќи различни методи на подготовка
- Обезбедуваат контролирана испорака на различни видови активни супстанции проследено со зголемување на терапевтскиот ефект, постигнување на висока концентрација во целната клетка и намалување на можноста од појава на несакани ефекти



Слика бр.4 Употреба на PLGA NPs обложени со “фелодипин”

Трговско име (лек)	Производ	Полимер	Индикации	Метод	Компанија
Lupron Depot® (Leuprolideacetate)	Lupron Depot, 7,5 mg (месец)	PLGA	Палијативен третман на напреднат рак на простата	Емулзија	Takeda
	Lupron depot 3,75 mg (1 месец)	PLA	Ендометриоза		
	Lupron depot 11,25 mg (3 месеци)				
	Lupron depot 22,5 mg (3 месеци)				
	Lupron depot 30 mg (4 месеци)				
	Lupron depot 45 mg (6 месеци)	PLGA	Палијативен третман на напреднат рак на простата		
	Lupron depot PED 7,5 mg (1 месец)				
	Lupron depot PED 11,25 mg (3 месеци)	PLA	Предвремен пубертет кај деца		
Sandostatin® Lar® (Octreotide acetate)	Sandostatin (R) LAR Depot (1 месец)	PLGA	Акромегалија, карциноидни тумори, VIPomas	Емулзија	Novartis
Trelstar™ Depot (Triptorelinpamoate)	Trelstar La 3,75 mg (1 месец)	PLGA	Палијативен третман на напреднат рак на простата	Сушење со распрскување	Watson Pharma
Bydureon (Exenatide)	Bydureon (1 месец)	PLGA	Тип 2 дијабетес	Емулзија	Amyllin/Eli Lilly/Alkermes

- Постои можност за модифицирање на мембраната со специфични лиганди кои ќе обезбедат целна испорака кон одредени туморни клетки со експресирани рецептори што ќе овозможи контролирано ослободување на активната супстанција во малигната клетка без да бидат засегнати околните ткива.

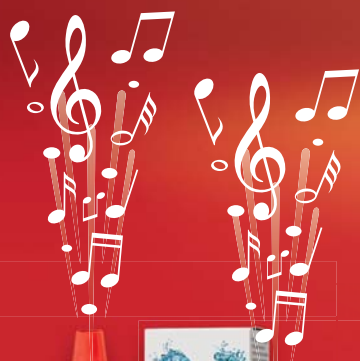
И покрај многубројните предности со кои располагаат, сепак постојат одредени недостатоци кои ја ограничуваат нивната примена. Генерално, станува збор за комплексниот процес на производство што во одредени случаи предизвикува ниска ефективност на енкапсулирање. Исто така, процесите на производство се доста скапи и се потребни неколку серии со цел да се потврдат резултатите од клиничките испитувања. Затоа, PLGA наночестичките се предмет на понатамошни, долгогодишни истражувања кои ќе гарантираат добивање на сигурни, ефикасни и безбедни комерцијално достапни формулации.

Користена литература

- Beloqui A, Coco R, Memvanga PB, Ucar B, des Rieux A, Pr  at V (2014). pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel disease. *Int J Pharm.* 2014 Oct 1;473(1-2):203-12. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.07.009. Epub 2014 Jul 8.
- Naeem, M., Bae, J., Oshi, M. A., Kim, M.-S., Moon, H. R., Lee, B. L., ... Yoo, J.-W. (2018). Colon-targeted delivery of cyclosporine A using dual-functional Eudragit® FS30D/PLGA nanoparticles ameliorates murine experimental colitis. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 1225–1240. <http://doi.org/10.2147/IJN.S157566>
- N.Jawahar, T.Eagappanath, Nagasamy Venkatesh, Jubie.S, Samanta M.K (2009); Preparation and Characterization of PLGA-Nanoparticles containing an Anti-hypertensive agent *International Journal of PharmTech Research*; ISSN : 0974-4304 Vol.1, No.2, pp 390-393;

Носот е
вреден
инструмент.

СептаНазал[®]
ксилометазолин+декспантенол



**Септаназал брзо помага
при затнат нос и лекува.**



Делува
брзо по
само 5 до 10
минути



Помага при
затнат нос и
го намалува
исцедокот



Ја лекува
оштетената
носна
слузница

www.krka.mk

www.septanazal.mk



Нашата иновативност и знаење
создаваат ефикасни и сигурни
производи со највисок квалитет.

Пред употреба внимателно да се прочита упатството!
За индикациите, ризикот од употребата и несаканите дејства на лекот
консултирајте се со Вашиот лекар или фармацевт.



Левикер®

ПРИРОДНО РЕШЕНИЕ ЗА ПОТКРЕПА НА ЦРНИОТ ДРОБ

Prunus mume (стандардизиран екстракт) 150 mg и Холин 82.5 mg

ЛЕВИКЕР® придонесува за одржување на нормалната функција на црниот дроб и за нормален метаболизам на мастите.

ЛЕВИКЕР® може да ја потпомогне функцијата на црниот дроб додека се употребуваат лекови кои го тераат црниот дроб "да работи прекумерно".

ДОЗИРАЊЕ:

Препорачано дозирање е 1 таблета **ЛЕВИКЕР®** дневно во времетраење од 3 месеци.



БИОНИКА
ФАРМАЦЕУТИКАЛС
www.bionikapharm.com

Посветени на хепаталното здравје



Примена на 3Д-печатењето во медицината и во фармацијата

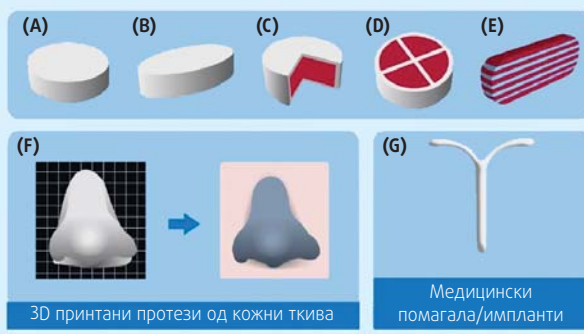
Максим Осман Николов
Сџефан Ангелевски

Развојот и примената на новите производи добиени со 3Д-печатење се очекува да направат револуционерен исчекор во доменот на медицината и фармацијата на 21 век. Можноста за широка палета на различни примени на 3Д-печатењето, почнувајќи од производство на ткива и органи до персонализирани екстремитети, импланти и анатомски модели, преку производство и развој на нови дозирани фармацевтски форми, како и уреди за испорака на активни супстанции во организми сè повеќе го привлекува вниманието на научната и пошироката јавност (слика 1). Покрај персонализацијата на продуктите, 3Д-печатањето истовремено се очекува да придонесе за намалување на цените на чинење на медицинските и фармацевтските производи, зголемување на обемот на производство како и демократизација на процесот за дизајн и производство на медицински производи.

Самиот процес за добивање на 3Д-производ, според поставен модел, во основа претставува метод каде што производите се создаваат со постепено додавање во слоеви и спојување на материјали од различна природа како пластика, метал, керамика, прашкести материјали, течности па дури и живи клетки. Процесот е исто така познат и под други синоними, како на пример „адитивно

производство“. Самиот процес се одвива врз основа на претходно компјутерски поставен модел според кој на почеток се создава основа за производот во x-y рамнината додека подоцна преминува на моделирање по основата на z-оската, градејќи производ според моделот „слој по слој“. Со можноста за конвертирање на 2Д-слики добиени со радиографија, нуклеарна магнетна резонанција и компјутеризирана томографија во 3Д-модел, се обезбедува создавањето на детални персонализирани анатомски структури.

3D принтани лекови и медицински производи



Слика 1. Видови на 3Д-печатени лекови и медицински производи

Историја на развој на 3Д-печатењето

3Д-печатењето првпат се пласира во 1980-тите под името стереолитографија благодарение на Чарлс Хул, инженер физичар, кој го создал методот додека работел на добивање пластични производи од фотополимери. Стереолитографијата користи *.stl формат на датотека за интерпретација и пренос на податоците до 3Д-печатачот. Покрај облик во овој формат можат да се пренесат информации и за бојата, текстурата и дебелината на производот.

Со создавањето на првиот 3Д-печатач наречен „апарат за стереолитографија“, а подоцна и првиот комерцијален 3Д-печатач SLA-250, во 1988 година, почна производството на различни видови 3Д-печатачи од различни компании што доведе до развој на денешната ситуација каде што 3Д-печатењето комплетно ја менува димензијата на производство на многу полиња, меѓу кои се и медицината и фармацијата. 3Д-печатењето веќе со децении се користи во производството на прототипови за производи додека денес има и компании кои произведуваат комерцијални производи. Во последно време 3Д-печатењето се развива во индустрија со вредност на милијарди долари и очекувањата се да расте во наредната деценија, при што барем 21% од примената ќе биде насочена за медицината и фармацијата. Веќе од 2006 година со појавата на комерцијално достапни модели за 3Д-печатачи, 3Д-печатењето стана многу популарно и како резултат на достапниот хардвер и слободниот софтвер на интернет страниците, така што многу од овие иновативни почетоци прераснаа во комерцијално производство на разни модели од помал обем.

Видови на 3Д-печатачи: постојат неколку видови на 3Д-печатачи кои се разликуваат според користениот материјал и начинот на кој слоевите во крајниот производ се врзани едни со други. Трите најчесто користени технологии за медицинска апликација се: селективно ласерско синтерирање (SLS), термално инкџет (inkjet) печатење (TIJ) и моделирање со фузирано нанесување (FDM).

3Д-печатачи базирани на селективно ласерско синтерирање: овие печатачите користат прашкест материјал како супстрат за печатење на производот. Ласерот го исцртува обликот на производот во прашокот со што практично го „слекува“ во цврсто тело во услови на висока температура. Со додавање на нов слој на прашок од горната страна и повторување на процесот се градат слоевите еден по еден додека не се добие конечниот производ. Материјалите што се користат можат да се од различна природа како метали, пластика и керамички. Степенот на детали е ограничен од прецизноста на самиот ласер и уситнетоста на прашокот.

3Д-печатачи базирани на термално-инкџет печатење: кај овој вид печатење не постои контакт со материјалот туку се користи електромагнетна или пиезоелектрична технологија за излевање на „мастилото“ или друг материјал во мали капки врз супстратот. Излевањето на овие капки се врши при повисоки температури или механички притисок кои ги истиснуваат капките. Кај овие печатачи загревањето на иглата за печатење прави мали воздушни меурчиња кои колабираат и создаваат притисок што ги исфрла капките „мастило“ во волумени од 10 до 150 пиколитри. Со регулирање на температурата, фреквенцијата на пулсирање и вискозноста на мастилото може да се контролира големината на капките. Во однос на нивната примена во медицинската, тие ветуваат многу во областа на ткивниот инженеринг. Поради нивната голема прецизност, способноста за контрола и незначеен ефект врз клетките на цицачите, веќе се користат за печатење на едноставни 2Д и 3Д-ткива и органи.

3Д-печатачи базирани на моделирање со фузирано нанесување: овие печатачи се присутни на пазарот и поевтини од SLS. Тие користат игла за печатење слична на инкџет-печатачите. Овде наместо „мастило“ се користат топчиња од загреана пластична маса кои се истиснуваат од иглата во движење и на овој начин се градат тенки слоеви. Процесот се повторува и дозволува прецизна контрола на количеството и локацијата на секое излевање, со што може да се обликува секој слој поединечно. Бидејќи материјалот е загреан, тој се фузира со слоевите под него. Со ладењето на пластиката таа се зацврстува, со што се добиваат цврсти производи. Зависно од моделот, печатачот може да има и повеќе игли како и да користи различни пластични материјали.

Можеби една од најглавните причини зошто 3Д-печатењето е толку значајно за медицината е можноста за добивање на посебни, персонализирани производи како протези, импланти, како и специфични хируршки алатки за операции, вклучително и персонализирани фармацевтски дозирани форми со различни профили на ослободување и дистрибуција за индивидуален пациент. Во однос на цената за 3Д-печатењето се покажа дека е економски исплатливо. Имено, традиционалните методи за производство можеби се поевтини за производство од голем обем, но со падот на цените за 3Д-печатењето, тоа станува се покомпетитивно за производство на ниво, како што е примерот за импланти и протези за ‘рбетни, дентални и краниофацијални оштетувања. 3Д-печатачите можат да произведат производи за време од само неколку часа и со голема прецизност што ги прави многу побрзи од традиционалните методи. Во

континуитет, како резултат на сè поголема достапност на овие принтери и соодветни материјали, како и падот на нивните цени, ја зголеми можноста за сè поголема примена на оваа технологија во медицината со можност за поедноставно добивање на комерцијални производи. Дигиталната природа на 3Д-моделите, од друга страна, овозможуваат лесно споделување на параметрите од научните сознанија. Токму за оваа цел, за споделување на достигнувањата, Националниот институт за здравје на САД формира веб-страница за размена на 3Д-модели (3dprint.nih.gov)

Медицинска примена на 3Д-печатењето

Медицинската примена на 3Д печатачите започнува во раните 2000-ти години кога технологијата првпат се користи за производство на дентални импланти и персонализирани протези. Оттогаш па до денес оваа технологијата значајно се развива и проширува.

Добивање на органи и ткива со 3Д-печатење

Губењето на функцијата на органите и ткивата како последица на биолошкото стареење, болести, несреќи, како и вродени дефекти е критичен медицински проблем кој може да се адресира со помош на 3Д-печатењето. Имено, 3Д-печатењето од друга страна овозможува распоредување на клетки со огромна прецизност и контрола на брзината, резолуцијата, концентрацијата, волуменот во капка и дијаметарот на клетки. Со производството на печатени клетки, биоматеријали и биоматеријали на кои се нанесени клетки слој по слој може да се добијат 3Д-структури слични на ткива. Различни материјали се достапни за градењето на овие подлоги зависно од посакуваната цврстина, порозност и секако самиот тип на ткиво.

Инкјет базираното 3Д-печатење е најмногу користено во оваа област бидејќи користи разни биоинк, кои капка по капка се додаваат на супстрат во зависност од дигиталните инструкции. Со користење на повеќе игли во исто време може да се аплицираат различни видови клетки, со што може да се формираат целосни хетероцелуларни ткива и органи. Веќе постојат многу примери каде што 3Д-печатени ткива, како срцеви валвули, 'рскивици, коски, уши итн. се успешно создадени, како што е примерот од Универзитетот во Мичиган, при што лекарите успешно искористиле 3Д-печатач и томографски слики од дишните патишта на пациентот за да изработат прецизен



модел на трахеален имплант кај бебе со трахеобронхомалација. Имплантот ја завршил својата улога и целосната ресорпција на биоразградливиот имплант се очекува да заврши три години по имплантацијата. Биоразградливите импланти веќе се истражуваат како замена за оштетени коскени и нервни ткива на универзитетот „Џорџ Вашингтон“. Тие би играле улога на привремена замена која би се разградувала со напредокот на регенерацијата на ткивото кај пациентот.

Овие ткива и модели, исто така, можат да се користат за истражување на дејството на потенцијални терапевтски супстанции, со што би се намалила цената и времето на тестирање со можност дури и за изведување тестови за индивидуални пациенти со изработка на модели од нивни клетки. Со развојот на 3Д-печатењето веќе многу компании создаваат производи од ткива за најразлични медицински примени.

Еден од главните предизвици во производството на 3Д-печатени органи е секако нивната васкуларизација. Со зголемување на дебелината на добиените ткива над 150-200 микрометри се надминува капацитетот на аерација со помош на дифузија на кислород меѓу ткивата на домаќинот и трансплантираното ткиво. Поради ова поголеми комплексни органи добиени со 3Д-печатење мора да содржат васкуларна



мрежа посебно кога станува збор за органи како бубрези, црн дроб и срце. Васкулатурата освен од нутритивен аспект и пренос на гасови потребна е и за пренос на фактори на раст и елиминација на продуктите на метаболизам. Со прецизно поставување на различни видови клетки би било возможно да се отпечатаат овие комплексни органи додека во исто време се конструира и васкуларен систем. Секако, најветувачки во ова поле се термалните инкјет-печатачи, како и други техники, кои досега се користени за печатење на поединечни васкуларни садови како и покомплицирани разгранети садови. Уште во 2014 година соработката помеѓу Универзитетот во Сиднеј, Харвард универзитетот, Станфорд универзитетот и Институтот за технологија во Масачусетс резултирала со добивање на функционална капиларна мрежа. Оваа година пак во март, истражувачи од Универзитетот во Калифорнија создадоа вештачко ткиво и органи со функционална васкулатура која успешно и безбедно ја продолжи својата функција и по имплантацијата и интеграцијата со васкулатурата на домаќинот-глушец. Со успешна имплантација и интеграција во човечки домаќин, во наредните фази на тестирање, би се дошло многу поблиску до производство на функционални 3Д-органи за трансплантација.

Персонализирани импланти и протези добиени со 3Д-печатење

Како што веќе е нагласено, користејќи слики од разни скенови на пациенти и нивна конверзија во соодветни формати на датотеки, кои содржат 3Д-модели изработени врз нивна основа, може да се добијат протези и импланти во која било геометријска форма. На овој начин здравствените установи можат да создадат персонализирани препарати за помалку од 24 часа. Самата брзина на производство ги решава проблемите со недостигот број или достапноста на соодветни импланти во комплексни случаи каде што досега имаше потреба механички да се модифицираат имплантите кај овие случаи. На пример: нерегуларниот облик на черепот оневозможува постоење на стандардизиран кранијален имплант. Поради ова сè повеќе и повеќе черепни импланти се произведуваат со 3Д-печатење. Веќе големи делови од черепот се заменуваат со 3Д-печатени импланти кои имаат спасено многу животи каде што заради вродени дефекти на черепот, тој е заменет со имплант од пластика. Покрај черепот изработени се и многу други импланти како титаниумска долна вилица потоа, уво што може да детектира електромагнетни бранови, импланти за дишните патишта итн. Покрај овие импланти, кои играат механичка улога, веќе се произведуваат и импланти кои содржат живи клетки. 3Д-печатењето остави огромен белег и на производството на помагала за слушање кои веќе во огромен број се произведуваат со 3Д-печатење за оптимална компатибилност со увото. Исто така, достапноста и ниската цена на 3Д печатењето овозможи постоење на алтернатива во областа на протези на раце со голема функционалност наспроти претходно постоечките поскапи технолошки импланти.

Анатомски модели пред хируршки интервенции добиени со 3Д-печатење

Една од многуте единствени примени на 3Д-печатењето е производството на уникатни анатомски модели на пациенти, со што може слободно да се изучува анатомијата на пациентот пред операција како и да се изврши симулација на самата операција наместо да се потпира само на слики добиени со други дијагностички техники како магнетна резонанција и компјутерска томографија кои се дводимензионални. Самиот користење на моделите добиени со 3Д-печатење се покажало многу корисно и за целите на обука и тоа многу подобро од досегашните модели на кои им недостига конкретна патофизиологија и поради тоа служат само како помагала

за запознавање со анатомијата на човекот, а не и за запознавање со модел на конкретен пациент за потребите на хируршката интервенција. Во таа насока се покажало дека друга важна примени за кое моделите овозможуваат огромна предноста во однос на радиографските 2Д-слики е и кај невроанатомијата заради комплексните врски меѓу кранијалните нерви, крвни садови, церебрални структури и самата архитектура на черепот каде што дури и најминорна оперативна грешка може да има фатални последици за пациентот. Неодамна, оваа година во април, соработката меѓу универзитетот „Џон Хопкинс“ и групата експерти за специјални ефекти од Холивуд, успеа да го усоврши 3Д-печатењето во оваа област. Од друга страна, во Јапонија веќе некои здравствени установи ги користат ваквите 3Д-модел за неопходни подготовки пред хируршки зафати, како што е и примерот при трансплантација на органи каде што се користат модели на органите за трансплантација и негова модификација со минимално губење и оштетување на ткивото. Овие модели се изработуваат од евтини материјали кои имаат текстура и содржина на вода, слична на живото ткиво, со што се овозможува пореална симулација на сечење со хируршки инструменти. Покрај споменатите едукативни примени во хирургијата, многу модели на молекули со овие печатачи се

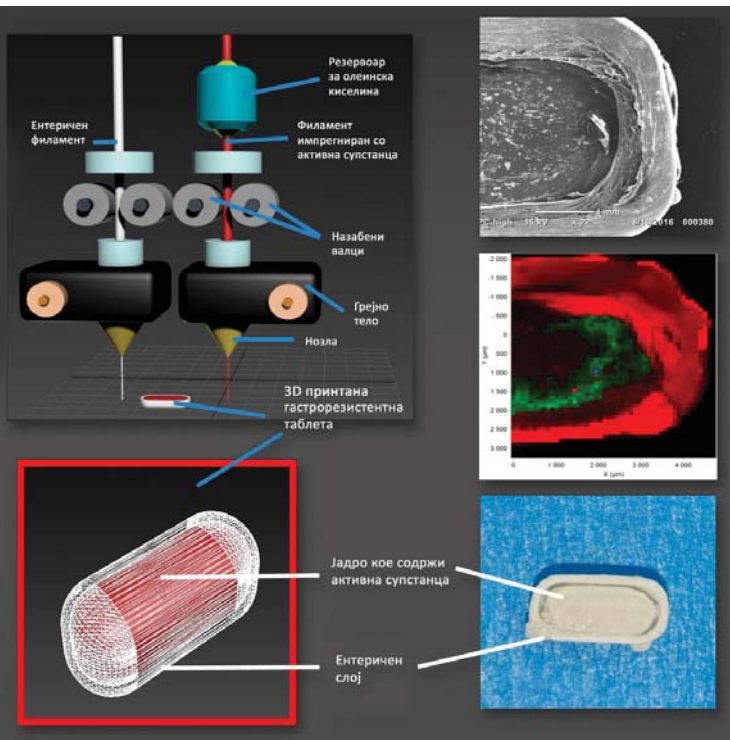
модифицираат за да се проучи способноста за ротација преку која може подобро да се разберат биолошките и биохемиски структури. Ова се потврдило и со нивната примена во наставата каде што се покажало дека студентите подобро можат да добијат претстава за молекуларните структури и нивната функција во споредба со досегашните алатки за настава.

Примена на 3Д-печатењето во фармацијата

3Д-печатењето во фармацијата веќе наоѓа улога кај развојот и производството на фармацевтски препарати. Предностите на 3Д-печатењето потекнуваат од способноста за контрола на големината на капките-материјал при печатење, а со тоа и контрола на дозата што овозможува висока репродукцибилност и способност за развивање дозирани форми со комплексни методи на ослободување на активната супстанција. Со стандардизација, овие процеси може да станат попрактични и поедноставни за изведување посебно во делот на персонализираната медицина.

Досега, генерално, се одеше по принципот на „универзална една форма и големина да одговара на сите“ и додека овој пристап трае веќе со декади, фокусот се премести на индивидуална персонализација на дозирани форми.

Истражувачи од *UCL School of Pharmacy, University College London, and FabRx Ltd.* објавија студија којашто има за цел да го процени ефектот на геометријата на ослободување на активната компонента од 3Д-печатените таблети, при што детално се објаснува методот на 3Д печатењето и слоевито топлинско нанесување и производството на невообичаени форми на таблети кои обично се многу тешки за производство. Додека еден дел од истражувачите се фокусирале на раствори за инкорпорирање на многу ниски концентрации на активна супстанција во дозираната форма, истражувачите во оваа студија се насочиле кон искористување на слоевито топлинско нанесување, широко користена техника во фармацевтската индустрија за рамномерно распоредување на активна компонента врз водено-растворлив полимер како поливинилакохол и PVA. Овој метод овозможува производство на филament кој е импрегниран со активна компонента. Понатаму, преку искористување на тој филament како материјал за 3Д-печатење се добиваат различни геометриски форми на таблети кои со традиционалните методи на компресирање на прашоци би било невозможно да се произведат. Истите се тестираат за корелацијата меѓу геометриските параметри со дисолуцијата на цврстите дозирани форми.



Слика 2. 3Д-печатење и микроскопски приказ на гастрорезистентна таблета. Изгледот и формата на цврстите 3Д-печатени дозирани форми

Табела 1

Физички параметри за таблети со слична површина.

Форма	Површина (mm ²)	Волумен (mm ³)	Површина/Волумен	Тежина (mg)	Густина (mg/mm ³)
Коцка	287,9 +/- 2,1	332,3 +/- 3,6	0,866 +/- 0,003	268,2 +/- 15,7	0,81 +/- 0,05
Пирамида	270,4 +/- 0,4	231,3 +/- 0,5	1,169 +/- 0,001	187,5 +/- 3,9	0,81 +/- 0,02
Цилиндар	268,5 +/- 3,9	314,4 +/- 6,5	0,854 +/- 0,005	355,3 +/- 23,7	1,13 +/- 0,05
Сфера	280,8 +/- 1,4	442,3 +/- 3,2	0,634 +/- 0,002	505,3 +/- 36,0	1,14 +/- 0,08
Торус	266,8 +/- 1,0	266,4 +/- 1,9	1,002 +/- 0,004	276,0 +/- 19,6	1,04 +/- 0,08

Табела 2

Физички параметри за таблети со сличен однос на волумен/површина.

Форма	Површина (mm ²)	Волумен (mm ³)	Површина/Волумен	Тежина (mg)	Густина (mg/mm ³)
Коцка	212,1 +/- 2,2	210,1 +/- 3,3	1,009 +/- 0,005	186,9 +/- 19,3	0,89 +/- 0,11
Пирамида	356,1 +/- 2,7	353,7 +/- 5,2	1,007 +/- 0,008	451,2 +/- 12,0	1,28 +/- 0,05
Цилиндар	200,8 +/- 3,2	202,3 +/- 4,0	0,992 +/- 0,004	197,6 +/- 4,0	0,97 +/- 0,18
Сфера	111,5 +/- 1,2	110,7 +/- 1,9	1,007 +/- 0,006	98,5 +/- 0,9	0,89 +/- 0,05
Торус	266,8 +/- 1,0	266,4 +/- 1,9	1,002 +/- 0,004	276,0 +/- 19,6	1,4 +/- 0,08

Табела 3

Физички параметри за таблети со слична маса.

Форма	Површина (mm ²)	Волумен (mm ³)	Површина/Волумен	Тежина (mg)	Густина (mg/mm ³)
Коцка	341,4 +/- 0,5	429,2 +/- 1,0	0,795 +/- 0,001	477,9 +/- 11,9	1,11 +/- 0,03
Пирамида	393,0 +/- 15,2	406,2 +/- 23,4	0,968 +/- 0,019	494,8 +/- 16,6	1,22 +/- 0,03
Цилиндар	335,0 +/- 15,7	438,3 +/- 29,3	0,765 +/- 0,016	480,0 +/- 11,0	1,10 +/- 0,06
Сфера	280,8 +/- 1,4	442,3 +/- 3,2	0,634 +/- 0,002	505,3 +/- 36,0	1,14 +/- 0,08
Торус	387,0 +/- 3,0	479,5 +/- 4,3	0,807 +/- 0,001	509,9 +/- 29,0	1,06 +/- 0,05

Фазата на 3Д-печатење на таблетите во ова студија резултира со добивање и испитување на пет различни форми: коцка, пирамида, цилиндар, сфера и торус.

Со докажувањето дека овие форми на таблети може да се произведуваат прецизно и повторливо, започнати се истражувања за проценка на квалитетот на таблетите, како и влијанието на формата на таблетата врз дисолуцијата.

По добивање на резултатите за тестовите на дисолуција, заклучено е дека геометријата има голема улога во дефинирање на профилот на ослободување на активната компонента од цврстата дозирана форма. Кога површината на цврстата дозирана форма на печатените таблети е константна, брзината на ослободување на активната компонента е најголема кај формата пирамида по која следат торус, коцката, сферата и цилиндарот на крај. Овој редослед директно корелира со односот на контактната површина/волуменот на таблетата, каде што пирамидната форма има најголема вредност додека цилиндричната најмала. Во однос на кинетиката на ослободување на активната компонента од таблети, не се покажувала зависност од површината на таблетата туку од односот на површина/волумен, што укажува на важноста која ја има геометриската форма врз фармакокинетскиот профил. Таблетите со слична маса покажуваат мали разлики во дисолуцискиот параметар, кој може да се објасни преку процесот на ерозија кој е поврзан со растворливоста на таблетата. Како заклучок, во случај на пациент А кој има потреба од лек со брзо ослободување во системската циркулација и пациент Б, а за кој е потребно побавно ослободување на активната

супстанција од истиот лек, тогаш на пациентот А може да му се дадат таблети со форма на пирамида, а на пациентот Б да му се дадат таблети во форма на цилиндар.

3Д-печатење и персонализирано дозирање

Целта на развојот на лековите – зголемена ефикасност и намален ризик од несакани дејства може да се постигне со 3Д-печатење на персонализирани медицински производи. Таблети наменети за перорална примена, како најпопуларна дозирана форма, иако се најчесто користени немаат производствен метод со кој рутински би се произведувале персонализирани цврсти дозирани форми. Пероралните таблети сега се произведуваат со добро воспоставени процеси како сува и влажна гранулација на прашкестите состојки, кои потоа се компресираат во таблети. Овие методи не нудат можноста за производството на персонализирани дозирани форми со комплексни геометриски параметри, профили на ослободување и продолжена стабилност. Затоа, персонализираните 3Д-печатени лекови се особено значајни кај пациенти со фармакогенетски полиморфизам или кои користат лекови со тесен терапевтски индекс. Со анализа на фармацевтските профили на пациентите, како и индивидуалните карактеристики, може да се определат оптимални дози врз чија основа потоа може да се направат персонализирани дозирани форми со 3Д-печатач. Исто така, врз база на клиничкиот одговор, дозата може да се модификува при наредното производство.

3Д-печатењето, исто така, го има потенцијалот да произведе целосно нови видови на дозирани форми како таблети со повеќе активни состојки, како комплекс од повеќе слоеви или таблети со повеќе засебни простори.

Инкџет-печатачите се најчесто користените печатачи во фармацевтското производство. Со инкџет-печатачите се добиваат формулации на лекови кои потекнуваат од мали капки на ингридиентите добиени со прецизни брзини, движења и големини и нанесени врз некој супстрат. Најчесто користените супстрати користат различни типови на целулоза, микропорозни биокерамики, стаклени подлоги, слоеви од скроб и друго.

Со искапување на овие капки врз течен филм што ги инкапсулира и формира микрочестички и наночестички овозможено е користење на овие честички за изработка и испорака на мали хидрофобни молекули како и фактори на раст. Во друг случај, пак, кога компонентите на фармацевтската дозирачка форма се испрскуваат врз прашкаст материјал доаѓа до стврднување на микстурата која 3Д-печатачот ја исфрла при контакт со прашокот и креира цврста дозирана форма според принципот слој по слој. Самото масло (oil) овде може да содржи активни состојки, состојки за сврзување на компонентите како и други ексципиенти. По сушењето, цврстата дозирана форма може да се отстрани од преостаниот материјал.

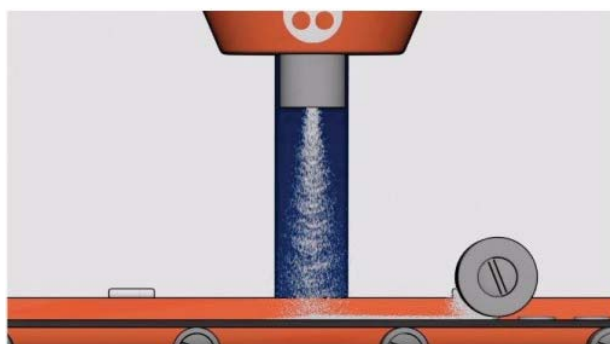
Со можноста за детално создавање слоеви, со дебелини од 200 микрометри и комплексно модифицирање на геометријата на дозираната форма, можат да се добијат компресирани дозирани форми со поголем број на одделени активни супстанции, со што би добиле дозирани форми со комплексни профили на ослободување наспроти досегашните едноставни профили. Покрај менувањето на профилот на ослободување со 3Д-печатењето може да се добијат и импланти со активната супстанција кои таргетирано може да се насочат во посакуваното ткиво без да се постигне системски ефект. Ова веќе е развиено во третманот на коскени инфекции каде што од прашкаст материјал е направен коскен имплант со комплексна структура, која е слична со природниот коскен екстрацелуларен матрикс. Имплантот има комплексен профил на наизменично ослободување на лековите рифампицин и изониазид. Со користење на 3Д печатењето веќе се успешно отпечатени и микрошеми на антитела врз хартии (paper) кои се користат како импланти против *Staphylococcus epidermidis* додека пак со печатење на дозирана форма со само 10 до 12 моли од хлорфенирамин малеат, врз целулозен супстрат, се покажала способноста за создавање модифицирани профили на ослободување

со многу мали количества активна супстанција. Меѓу лековите за кои веќе се создадени вакви дозирани форми се и дексаметазонот (дозирана форма со профил на ослободување во две фази) и левофлорксацинот (имплант со константен или пулсирачки механизам на ослободување).

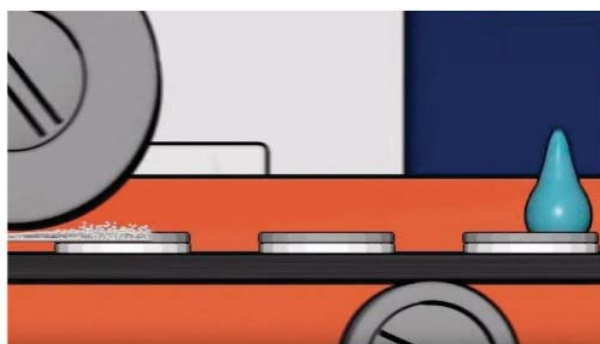
Овие технологии ни овозможуваат да создадеме неограничен број дозирани форми кои ќе го доведат во прашање традиционалниот начин на производство. Формулациите кои се добиваат со 3Д-печатењето веќе содржат голем број активни состојки како стероидни антиинфламаторни лекови, ацетаминофен, теофилин, кафеин, ванкомицин, офлоксацин, тетрациклин, дексаметазон, паклитаксел, фолна киселина итн.

Најновата студија, која е во корист на 3Д-печатените дозирани форми, доаѓа од Wake Forest Универзитетот од Северна Каролина САД, каде што научниците развиле компјутерски алгоритам кој ги пресметува дозите за одреден пациент според неговите биолошки и клинички параметри. Алгоритмот може да генерира 3Д-печатени фајлови, кои резултираат во 3Д-печатена таблета, како краен резултат, која е добиена со висока прецизност и е ефективна, но со тоа е намален и ризикот од несакани дејства, поради тоа што не претставува веќе готова таблета со генерична концентрација на активна компонента.

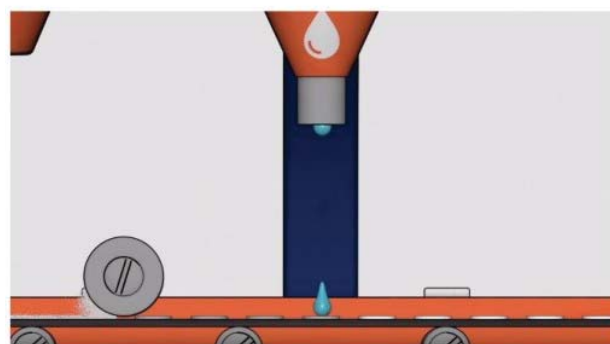
Додека традиционалните дозирани форми не ја земаат во пресметка тежината на секој пациент поединечно или функцијата на црниот дроб, бубрезите или, пак, припадноста на конкретна раса, истите информации можат драматично да влијаат на ефикасноста кај некои лекови и во тој случај пристапот „една големина одговара за се“ може да биде повеќе штетен отколку корисен за третман на пациентите. Затоа се нуди голема предност со производство на целосно персонализирани 3Д-печатени лекови. Овој метод се темели и има за цел да создаде дозирана форма базирана на ДНК-информациите добиени од пациентот, за да се овозможи заштита, третман и дозирани форми подготвени за потребите на пациентот. За да се потврди ефикасноста на овој метод, тестирани се точноста и варијабилноста на пет различни дози од вкупно 80 3Д-печатени таблети кои варираат во доза од 124 mg до 373 mg. Добиеени се високи стапки за репродукцибилност. Исто така набљудувани се разлики од 0,5% до 0,6% помеѓу печатените таблети и стандардно компјутерски-генерираните волумени што укажува дека 3Д-печатењето искористено за персонализирана терапија, не само што е возможно туку е и потенцијално нов метод за формулација на дозирани форми за третман на пациенти со многу поголема прецизност.



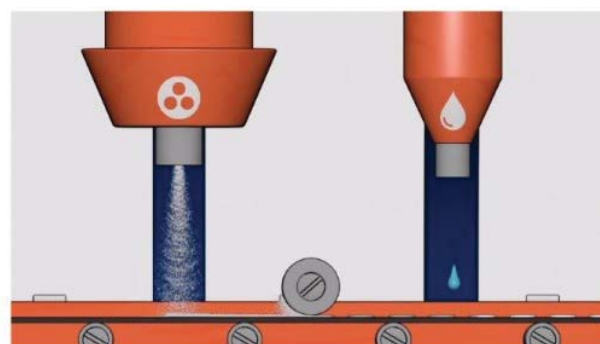
1. Прво во тенок слој се нанесува прашкаст материјал



3. Ова селективно ги врзува честичките заедно во тенок порозен слој



2. Потоа капки течност се аплицираат на прашокот



4. Овој процес се повторува одреден број пати за да се формира краен продукт со одредена доза

Слика 2. ZipDose – технологијата за производство на Spritam®

Клучно за целиот прогрес на 3Д-печатењето и неговата примената, во како што би се рекло “Big Pharma”, игра одобрувањето од страна на FDA во 2015 година на првиот 3Д-печатен лек (levetiracetam) Spritam®, кој е пуштен во производство во 2016 година. Фармацевтската компанија Aprecia, која е производител на Spritam®, користи технологија која што ја нарекува ZipDose 3Д-печатење, и главно е вид на прашкасто-течно 3Д-печатење со кое се добива краен производ со порозна структура што брзо се дезинтегрира кога е во контакт со течност (слика 2.)

Ова креира многу ефикасен начин на испорака на високи дози на лек во организмот. Додека многу од цврстите дозирани форми се дезинтегрираат откако ќе се стават во чаша со вода, овие 3Д-печатени таблети дезинтегрираат со многу поголема брзина т.е. за 3-5 секунди.

3Д-печатените цврсти дозирани форми овозможуваат неколку клучни предности:

- со врзување на прашкестите супстанции со течен материјал на микроскопско ниво, 3Д-печатените таблети можат да бидат екстремно порозни, така што може многу брзо да се растворот во контакт со течност и многу се полесни за голтање кај деца, кај лица кои физички не можат да ја извршат апликацијата или луѓе со состојба на тремор;

- Со промена на површината на таблетите со печатење на комплексни 3Д-форми на таблети, лекарите може да ја контролираат големината на ослободената доза и времето на ослободување;
- Компјутерските алгоритми може да земат во пресметка биолошки фактори, вклучувајќи телесна тежина, возраст, раса, функција на бубрези и црн дроб сè со цел да се оптимизира дозирањето на лекот, а со тоа зголемувајќи го ефектот со намалување на несаканите дејства;
- може да се произведе мал број на дозирани форми базирајќи се на индивидуални потреби, големина на таблети, вкус и боја;
- Производителите можат да го поместат производството и дистрибуцијата поблиску до пациентите. Болниците можат да произведуваат лекови по потреба на пациентите, елиминирајќи ја потребата за чување на големи резерви на лекови;
- Пациенти со одредени индивидуални терапии може дури да го произведуваат лекот во домашни услови, со што се намалува времето на чекање, а со тоа и потенцијално да се спаси живот во временски зависни ситуации;
- На подолг временски период се прогнозира дека пациентите можат препишаните лекови 3Д да ги печатат во домашни услови.

Од друга страна, 3Д-печатењето на лекови отвора и врати на некои прашања и грижи. На пример, 3Д-печатачите или 3Д-софтверите би можело да се модифицираат и да почнат производство на неавторизирани и нелегални лекови, или 3Д-печатачите да се искористат за производство и маскирање на нелегални супстанции во широки размери. Додека од друга страна, регулативите како FDA, ќе треба да оформат законски прописи и гарантни упатства за да се обезбеди сигурност дека 3Д-печатењето на лекови е безбедно, веродостојно и заштитено против човечка злоупотреба. Во случај на технички проблеми или грешки кои би резултирале со повреда на пациентите, регуларните тела треба да одлучат кој ќе треба да ја преземе вината, производителите на 3Д-печатачот, фармацевтската компанија или некој трет. Без разлика, ветувањата кои ги даваат 3Д-печатените лекови и целосно персонализираната медицинска грижа со компјутерски алгоритми и информациите достапни за 3Д-печатење се мошне атрактивни кај секоја современа фармацевтска компанија. Можеби ќе биде потребно многу време додека почне масовно да се применува 3Д-печатењето во сите фармацевтски компании.



И покрај честото предимензионирање на можните корисни ефекти од 3Д-печатењето, постоењето на некои ризици од негова злоупотреба за илегални активности и економските прашања во однос на регулативата, патентирањето и правото на интелектуална сопственост, сепак, нема сомнеж дека бенефитите од 3Д-печатењето се навистина големи и не треба да дозволиме неговиот потенцијал, особено во медицината, да биде засенет од овие прашања. Како и секоја нова технологија во историјата, која имала значаен импакт врз општеството поради нејзините потенцијални примени и промените што ги носи во производствените односи, очекувано е дека 3Д-печатењето ќе има својата огромна примена и потенцијал во медицината преку лесниот пренос и репликација на дигитални дизајни и достапност. Големият потенцијал за флексибилност и модификација, комбиниран со лесната достапност за популацијата во однос на другите методи на производство и лесниот начин на пренос и имплементација на моделите за печатење, веќе носат дел од производството во рацете на помали групи луѓе и институции. Досегашниот успех на 3Д-печатењето во разни полиња, а особено во медицината, како и континуираниот развој, гарантираат дека оваа технологија веќе е, а со текот на времето ќе стане и уште повеќе еден од најважните методи на производство во фармацијата и во медицината.

Користена литература

- Ventola, C. "Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses"
- Krassenstein, B.: "Researchers 3D Print Odd Shaped Pills On A MakerBot, Completely Changing Drug Release Rates" 3DPrint.com|The Voice of 3D Printing/Additive Manufacturing
- Ursan I, Chiu L, Pierce A. Three-dimensional drug printing: a structured review. J Am Pharm Assoc. 2013;53(2):136–144. [PubMed]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189697/>
- <http://www.iflscience.com/health-and-medicine/woman-has-been-given-new-3d-printed-skull/>
- <http://www.rdmag.com/article/2017/03/nanoengineers-create-3d-printed-vasculature-network>
- <https://3dprint.com/category/health-3d-printing/>
- <http://www.3ders.org/articles/20141102-you-will-be-able-to-3d-print-customised-medicines-on-demand-within-a-decade.html>
- <http://www.3ders.org/articles/20150510-pharmaceutical-researchers-create-new-shapes-for-medicine-tablets-using-3d-printing.html>
- <https://3dprint.com/64223/3d-printed-drugs/>

алмфлекс®



БИОНИКА
ФАРМАЦЕУТИКАЛС
www.bionikapharm.com

Пред употреба внимателно да се прочита упатството! За индикациите, ризикот од употребата и несаканите дејства на лекот консултирајте се со Вашиот лекар или фармацевт.



Хербални дроги во третман на варикозни вени

Изработиле:
М-р фарм. Ивана Цоцоевска
Доц. д-р Викторија Максимова
Факултет за медицински
науки, Универзитет „Гоце
Делчев“ - Штип

Варикозните вени и венската инсуфициенција на долните екстремитети се едни од најчестите заболувања кои особено ја афектираат повозрасната популација. Оваа состојба се одликува со издолжување, проширување и извиткување на вените, а најчесто се јавува во нозете. Варикозните вени се голем проблем со кој се соочува 10-20% од популацијата. Инциденцата на појава се зголемува со годините и тоа најчесто кај луѓе постари од 50 години, со четири пати поголема застапеност кај жени отколку кај мажи.

Главната причина за појавување на оваа состојба е инкомпетенција на залистците во еластичното ткиво во вените кое доведува до

дилатација, намалување на тонусот на ткивото и намалување на протокот на крв. Абнормалното извиткување на вените е симптом за намалена циркулација надолнополната со губење на еластичното ткиво во сидот на венските садови, а особено во нивните залистци. Нормалната функција на залистците на вените превенира од враќање на крвта од периферните крвни садови кон срцето. Кога ефикасноста на залистците при ваквата состојба се намалува, дел од крвта стагнира во вените при што тие отекуваат и се извиткуваат, а се јавуваат и јаки болки.

Факторите кои доведуваат до појава на варикозни вени можат да се поделат главно во две големи групи:

1. Несоодветна поддршка од венските сидови.
 - Генетска predisпозиција - 40% од вкупната инциденца е како резултат на генетска редизпозиција.
 - Дебелина - Масното ткиво што се таложи во нозете го оптоварува сидот на крвните садови и го намалува нивниот тонус.
 - Стареење - Со текот на стареењето доаѓа до дегенеративни промени во сврзното ткиво што доведува до намалена мускулна активност.
 - Работна состојба - Се однесува на состојба на телото при седечка или стоечка работа која дополнително доведува до развивање на оваа состојба. Ова најчесто се должи на дејството на гравитацијата и недостаток или преголема мускулна активност во нозете.
2. Зголемена резистенција при враќање на крвотокот во белите дробови.
 - Гравидитет - Растењето на бебето во текот на бременоста може да влијае како пречка на венскиот крвоток.
 - Тромбоза - Блокада на залиците со тромбови може да предизвика венска инсуфициенција.
 - Тумори - Фибром на утерусот или тумори на овариумите може да доведат до опструкција на венските садови.
 - Мода - Облекување на постојано тесна облека може да доведе до ослабнување на ткивото.

Третман на варикозни вени

Главните насоки велат дека хербалниот третман на варикозни вени главно треба да биде насочен кон подобрување и спречување на факторите за појава на оваа состојба. Главниот фокус за подобрување на тонусот на венските садови треба да биде насочен кон кардиоваскуларниот систем, но постојат и голем број фактори кои исто така треба да се земаат предвид кои, пред сè, зависат од потребите на пациентот.

Дејство на хербалните препарати

Хербалните препарати како третман и превенција на варикозните вени треба да дејствуваат на следниот начин:

- Васкуларен тонус - Се подобрува тонусот и цврстината на венските садови. Хербалните препарати кои се богати со флавоноиди се посебно индицирани при подобрување на тонусот.

- Циркулаторни стимуланси - Помагаат при процесот на враќање на крвта од вените кон белите дробови.
- Атстригенти - Го подобруваат васкуларниот тонус и се аплицираат екстерно (на кожата).
- Антиинфламатори - Ја намалуваат локалната инфламација.
- Емолиенти - Нанесени екстерно ја намалуваат локалната инфламација.

Специфични карактеристики

Хербалните препарати кои се богати со флавоноиди имаат главна улога при зголемување на тонусот на венските сидови при венска инсуфициенција. Притоа, најчесто употребувана дрога е **семејо од *Aesculus hippocastanum L.***, -див костен. Ова семе веќе долго се употребува при третман на венски инсуфициенции како што се и варикозните вени. Сапонинскиот гликозид **есцин** ја инхибира активноста на лизозомалните ензими кои го разградуваат сидот на венските садови и ја зголемуваат нивната пермеабилност. Семејо од див костен е предмет на голем број клинички испитувања при третман на венски инсуфициенции и метаанализи на некои од овие клинички студии ја докажале ефикасноста и сигурноста на користење на оваа дрога при ваквите состојби.



Хербални дроги кои се користат во лекување на варикозни вени

Лист и цвет од глог
- *Crataegus spp. Folium cum flore*,
fam. Rosaceae

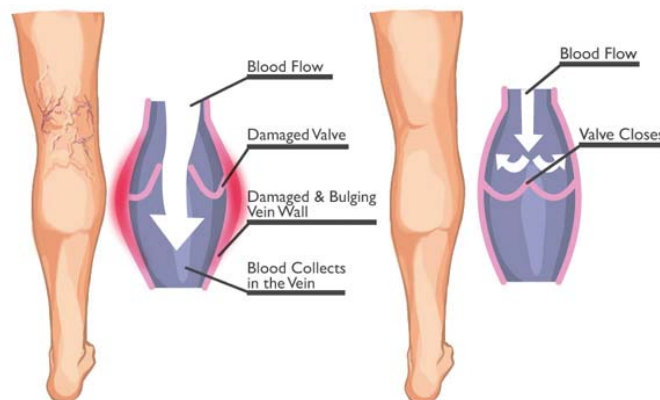
Дрогата ја претставува исушен лист и цвет од растението глог. Главни состојки на глогот се флавоноидите како рутин, хиперозид, витексин, катехин и епикатехин и проантоцијанидини. Дрогата е индицирана за употреба при конгестивна срцева инсуфициенција, при нарушена циркулација, при локални инфламации, при анксиозност како седатив. Контраиндикации не се познати, но може да дојде до хиперсензитивност на некоја состојка. Интеракции исто така не се познати. Како едно од посебните предупредувања кое треба да се има предвид е дека терапијата со глог треба да се зема како дополнителна терапија на стандардната терапија при срцева инсуфициенција. Оваа дрога не треба да се дава кај бремени жени и деца под 18 години заради недостаток на докази. Несакани ефекти не се познати. Дневната доза е 160-900 mg екстракт поделен во неколку дози. Дрогата треба да се употребува во текот на 4-6 недели.

Семе од див костен
- *Aesculus hypocastanum L.*,
Hypocastani semen,
fam. Hippocastanaceae

Семето од див костен се користи во третман на варикозни вени како васкуларен тоник и антиинфламаторно средство. Дивиот костен содржи сапонински комплекс-есцин од кои најзначајни се β – есцин и криптоесцин. Содржи и флавоноиди, кумарински хетерозиди, проантоцијанидини и танини. Оваа дрога е индицирана за олеснување на симптомите на непријатност и тежина во нозете



VARICOSE VEINS HEALTHY VEINS



поврзани со ситни венски циркулаторни нарушувања, олеснување на симптомите на чешање и печење поврзани со хемороиди. Ефектите можат да се забележат по долготрајна примена на оваа дрога. Дозите за возрасни се 275 mg поделено во 3 до 6 дози дневно, а кај деца под 18 години и бремени жени и доилки не се препорачува заради недостаток од информации за безбедност при употреба. Контраиндикации исто така не се познати, но може да дојде до хиперсензитивност на некоја состојка.

Херба од ајдучка трева
- *Achillea millefolium L.*, *Milefollii herba*,
fam. Asteraceae

Ајдучката трева се користи во третман на варикозни вени како васкуларен тоник и атстригенс. Содржи етерично масло, горчлива материја - ахилеин, танини, холин, витамин К, органски киселини (мравја, валеријанска) и др. Оваа дрога е индицирана при привремено губење на апетитот, симптоматски третман на мали грчеви поврзани со менструален циклус, третман на мали површински рани. Се препорачува како инфуз: 3,5 mg од дрогата во 250 ml вода. Се нанесува на болните вени 2-3 пати на ден. Контраиндикации не се познати, но може да дојде до хиперсензитивност на некоја состојка. Ако дојде до појава на алергиски реакции на кожата треба да се престане со употребата. Не се препорачува за деца под 12 години.

Херба од гавез
- *Symphytum officinalis L.*, *Symphytum officinale herba*, fam. Boraginaceae

Хербата од гавез во третман на варикозни вени се користи како емолиенс. Содржи каротин, алкалоиди од кои најзначаен е алантоин, танини, гликозиди, слузи, смоли, етерно масло и др. Се користи за симптоматски третман на мали исчашувања и модринки. Дозите кај возрасни се 10% маст двапати на ден. Ако симптомите не се

подобрат во рок од 10 дена треба да се консултира лекар. Контраиндикации не се познати, но може да дојде до хиперсензитивност на некоја состојка. Можат да се појават алергиски реакции поради присуство на етанол или поради компонентите што ги содржи екстрактот. Не се користи кај адолесценти под 18 години. Треба да се нанесува само на болна кожа.

Херба од хамамелис
– *Hamamelis virginiana L., Hamamelis virginiana herba, fam. Hamamelidaceae*

Хербата од хамамелис во третман на варикозни вени се користи како атстригенс. Содржи танини, гална киселина, катехини, галотанини, флавоноиди (кверцетин, кемферол), фенолни киселини, сапонини, и др. Се употребува при воспаленија и сувост на кожата, привремено намалување на непријатност во очите поради сувост или изложување на ветер и сонце. Дозата за возрасни и деца над 6 години е во концентрации од 5 до 30% во полуцврсти препарати неколку пати на ден. Не се употребува кај деца под 6 години. Ако симптомите не се подобрат за време од 2 недели од користењето на препаратите треба да се консултира лекар.

Заклучок

Варикозните вени се сериозна состојба која ако не се третира правилно може да предизвика сериозни проблеми. Поважно е да спречиме појава на варикозни вени, а фитопрепаратите можат да се применуваат само ако болеста е во почетен стадиум. Се употребуваат дроги кои имаат емолиентно, атстригентно, антиинфламаторно, тонично дејство. Притоа, мора да се внимава и на начинот на исхрана и начинот на живеење.

Користена литература

Официјалните монографии на дрогите во фармакопејата на Светската здравствена организација (C3O) линк - <http://www.who.int/en/>
Официјалните монографии за дрогите на Европската медицинска агенција (EMA) линк - <http://www.ema.europa.eu/>
Varicose Veins and Lower Extremity Venous Insufficiency, Eric DePopas, Matthew Brown, Seminintervent Radiology, 2018; 35(01): 056-061, DOI: 10.1055/s-0038-1636522
Medical herbalism the science and practice of herbal medicine, David Hoffmann, 2003, стр. 312-314



“Multi-species” пробиотик со висока концентрација на селектирани и заштитени млечно-киселински бактерии

Индикации:

- ✦ Превенција и третман на дијареа
- ✦ За време на и по терапија со антибиотици
- ✦ Имунолошка слабост и повторувачки инфекции
- ✦ Синдром на иритабилно црево (IBS)
- ✦ Хронични воспалителни цревни заболувања (улцеративен колитис, Кророва болест)
- ✦ Профилакса и терапија на алергии и atopичен дерматит



Капсулите Darmflora plus select содржат **12 милијарди на 8 различни култури на млечно киселински бактерии**, чии специфични карактеристики имаат синергистичко дејство и врз основа на достапните студии претставуваат корисна комбинација на бактерии кои делуваат во различни сегменти на интестиналниот тракт.



Преглед на синтетски вектори за испорака на гени за цели на хумана генска терапија

Хрисанта Гоџо

Хуманата генска терапија (ХГТ) претставува современа техника со ветувачки потенцијал за развој на иновативен и ефикасен третман на болести поврзани со генетски нарушувања, некои видови рак и инфективни заболувања. Во основа, под ХГТ се подразбира насочен процес со кој се постигнува: замена на мутиран ген со здрава копија на ген, инактивирање на нефункционален ген, воведување на нов ген или модифицирање на ген што треба да помогне во лекување на болеста. Еден од главните проблеми кои ја ограничуваат употребата на ХГТ се тешкотиите поврзани со осигурување ефикасен транспорт на негативно наелектризираната ДНК-молекула до јадрото како резултат на нејзината големина, природната нестабилност во различни биолошки и физиолошки средини, потоа, слаба нативна интернализација низ биолошките бариери итн. Затоа, клучот за успешна ХГТ лежи во креирање на безбедни и ефикасни системи за испорака на нуклеински киселини. Идеално ваквиот систем треба да

остане во циркулацијата релативно долго, без притоа да биде преземен од мононуклеарниот фагоцитен систем, а дополнително системот треба да биде способен да ја транспортира нуклеинската киселина во клеточната цитоплазма притоа избегнувајќи ја лизозомалната деградација.

Во текот на изминатите две декади, несомнено е дека клиничката примена на ХГТ за третман или превенција на болестите била екстензивно проучувана. Сепак, успехот во клиничките студии останува ограничен и сугерира на потреба од дополнителни иследувања за да се постигне висок степен на ефикасност.

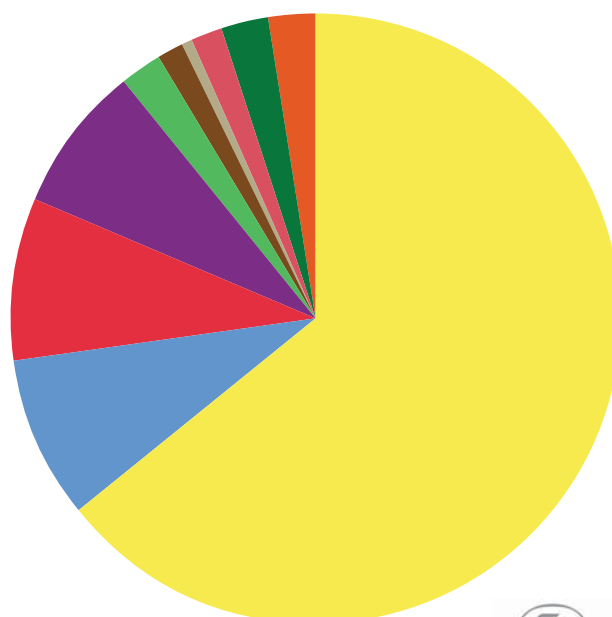
Преглед на заболувања и клинички испитувања за ХГТ

- Рак. Досега, најголем дел од клиничките испитувања за ХГТ се однесуваат на третман на рак. Дел од специфичните типови на рак за кои постојат клинички испитувања

се: рак на дојка, меланом, оваријален рак, ситноклеточен и неситноклеточен белодробен рак, колоректален рак, тумори на ЦНС. Едно од најраните испитувања вклучувало внесување на TNF-ген во тумор-инфилтрирачки лимфоцити (TILs). Овие клетки можат да го инфилтрираат туморот по нивно внесување во телото, така што TNF (тумор некротичен фактор) синтезата ќе се одвива на туморното место. Овој пристап е раширен со внесување на различни гени кои кодираат имуномодулаторни цитокини (IL-2, IL-4, IFN- γ и GM-CSF) во TILs. Алтернативна стратегија претставува вметнување на копија на тумор супресорен ген во рак клетки. На пример, недостиг на еден таков ген, p53 генот, е директно поврзан со развојот на рак. Овој ген кодира протеин кој се врзува за регулаторната секвенца на гените и оневозможува нивна транскрипција. Мутација на p53 генот резултира со канцерогенеза. Понатаму, различен пристап вклучува внесување ген во хематопоетска матична клетка кој ќе придонесе за резистентност на овие клетки кон хемотерапијата. На овој начин би се намалиле несаканите токсични ефекти на хемотерапијата врз хематопоетските клетки.

- Кардиоваскуларни заболувања. Се очекува дека ХГТ ќе овозможи терапевтска ангиогенеза, миокардијална заштита, регенерација и репарација. Најголем дел од клиничките испитувања за ХГТ се однесуваат на терапевтска ангиогенеза која би можела да го подобри протокот на крв во исхемичните региони на срцето. Фибробластните фактори за раст (FGFs) и васкуларниот ендотелијален фактор за раст (VEGF) се широко употребувани во оваа насока.
- Наследни моногенетски заболувања. Главната цел при третман на моногенетските заболувања со генска терапија е корекција на нарушувањето со помош на стабилен генски трансфер во матични клетки кои се делат за да се овозможи траен ефект. Најголем дел од клиничките испитувања се однесуваат на третман на цистична фиброза. Понатаму, тешката комбинирана имунодефициенција (severe combined immunodeficiency, SCID) и хроничната грануломатозна болест, како тешки облици на имунодефициенција, исто така претставуваат цел на неколку клинички испитувања.
- Други индикации. Значаен дел од клиничките испитувања се изведени за оценување на ефектот на ХГТ во третман на инфективни

заболувања. ХИВ-инфекцијата е главна цел на овие испитувања, но некои од нив се насочени кон третман на тетанус, цитомегаловирусни и аденовирусни инфекции. Невролошки заболувања за кои постојат клинички студии за ХГТ се: амиотропна латерална склероза (ALS), мултипла склероза, Алцхајмерова болест и Паркинсонова болест. Понатаму, очни болести како ретинитис пигментоза, глауком и макуларна дегенерација исто така претставуваат цел на клинички испитувања. Испитувани се и инфламаторни болести како ревматоиден, инфламаторен и дегенеративен остеоартритис и улцеративен колитис.



- Рак 64.4%
- Моногенетски болести 8.7%
- Кардиоваскуларни болести 8.4%
- Инфективни болести 8%
- Невролошки болести 2%
- Очни болести 1.5%
- Инфламаторни болести 0.7%
- Други болести 1.4%
- Генско обележување 2.7%
- Здрави доброволци 2.3%

Слика 1. Индикации на кои се однесуваат клиничките студии за ХГТ (Ginn S, Alexander I, Edelstein M, Abedi M, Wixon J. The Journal of Gene Medicine 2013; 15(2): 65-77.)



Невирусни наспроти вирусни вектори во ХГТ

Еден од основните предизвици на ХГТ е развојот на безбедни и ефикасни вектори за испорака на нуклеинските киселини. Во клиничките студии, за испорака на терапевтскиот ген се користат вирусни и невирусни вектори.

Всушност, во најголем дел од клиничките испитувања се користени модифицирани вируси (ретровируси, лентивируси, аденовируси, адено-поврзани вируси) за испорака на гените. И покрај тоа што овие вектори придонеле за значајниот развој во полето на ГТ, истите се поврзани со низа недостатоци како што се: канцерогенеза, имуногеност, широк тропизам, ограничен капацитет за пакување на ДНК и тешкотии во продукција на векторот. Од друга страна, невирусните вектори имаат потенцијал да премостат дел од овие ограничувања, пред сè во однос на осигурување на безбедноста. Имено, се покажало дека синтетските „вехикулуми“ (вектори за испорака на гени) имаат помала имуногеност, а пациентите немаат претходно стекнат имунитет кон нив, што не е случај со некои од вирусните системи. Од друга страна, невирусните вектори можат да носат поголемо количество материјал и се поедноставни за синтетизирање отколку вирусните. За целите на ГТ се дизајнирани различни синтетски вектори за испорака на нуклеинските киселини, но само мал број од овие вектори стигнале до клинички испитувања поради малата ефикасност. Додека вирусите еволуирале во поглед на ефикасноста во испорака на материјалот во клетките на цицачите, невирусните вектори наидуваат на низа бариери. Овој недостаток може да се надмине како резултат на развојот на нови полимери и липиди, но и прогресот на нанотехнологијата. Дополнително, новите достигнувања во хемијата на нуклеинските киселини овозможуваат подобрена

потентност и стабилност на молекулите, но и намалена имуногеност. Хемиските вектори се ветувачка алтернатива на вирусните затоа што го маскираат негативниот полнеж на ДНК молекулата, ја штитат од деградација од страна на интрацелуларни нуклеази и ја компримираат.

Биолошки бариери

Еден од главните предизвици при системска испорака на ДНК е потенцијалната деградација на терапевтскиот ген од страна на ендонуклеази во физиолошките течности, што е причина за краткиот полупериод на циркулација. Поради тоа, пожелно е ДНК да се зароби во нанопартикуларен систем не само за да се заштити од ендонуклеазите туку и за да се продолжи времето на циркулација. Такви структури се липоплексите и полиплексите, но истите се проблематични при системска испорака поради нивната агрегација, нестабилност, токсичност и склоноста да бидат преземани од страна на моноклеарниот фагоцитен систем. Поради нивната биодистрибуција во белите дробови, катјонските системи можат да предизвикаат емболизам во белодробните капилари. За нив, докажано е дека интерреагираат со серумските протеини (албумин, липопротеини, макроглобулин), што може да доведе до промена на зета-потенцијалот на катјонскиот систем и негова дестабилизација. Кога овие системи ќе стигнат до целното ткиво, нивната дифузија до целното место е ограничена од страна на екстрацелуларниот матрикс (на пример кај цврстите тумори) кој е изграден од колаген и други протеини. Понатаму, важен чекор е ендоцитозата која може да се одвива по различни патишта како што е клатрин посредувана ендоцитоза, фагоцитоза или макропиноцитоза. Ако системот за испорака на ДНК навлезе во клетката преку ендоцитоза, заробувањето во ендозомот е клучна бариера за ефикасна трансфекција. За ГТ да биде ефикасна, генскиот вектор мора да го напушти ендозомот по пат на ендозомално бегство, кое може да биде реализирано или преку физичка дисрупција на ендозомската мембрана, или преку пуферирање на содржината во ендозомот, што води до бабрење и евентуална лиза на истиот. На крај, со цел да се овозможи влез во јадрото, по ендозомалното бегство нуклеинската киселина мора да премине уште една бариера, а тоа е нуклеарната мембрана. Важноста на нуклеарната бариера може да се воочи од фактот што клетките кои бавно се делат и имаат интактно јадро се проблематични за трансфекција во споредба со клетките кои брзо се делат и чишто јадрени мембрани често подлежат на деградација.

Хемиски вектори за генска испорака

За хемиските вектори наменети за генска испорака може да се потврди дека припаѓаат на три платформи и тоа: 1) електростатски интеракции меѓу ДНК и поликатиони, 2) инкапсулација на ДНК и 3) ДНК адсорпција.

1) Електростатска интеракција меѓу ДНК и поликатиони

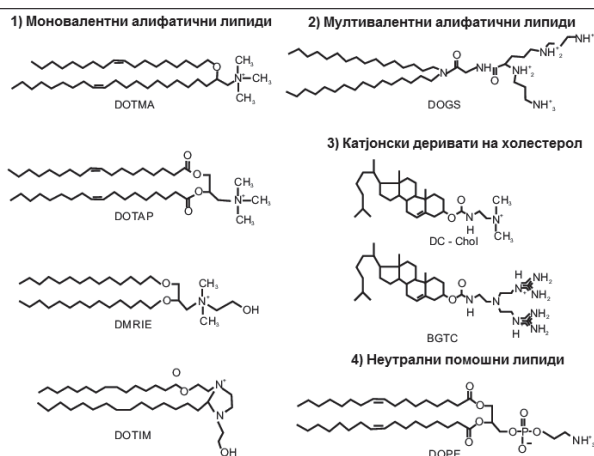
Овој тип на системи за генска испорака се базира на електростатските привлечни сили помеѓу анјонската ДНК и катјонските липиди и полимери при што се формираат комплекси наречени липоплекси и полиплекси, соодветно.

Липоплекси (комплекси на ДНК со катјонски липиди)

Катјонските липиди се состојат од три дела: катјонска глава, хидрофобен опаш и поврзувачка група помеѓу овие домени. Поврзувачот игра голема улога во одредување на биодеградибилноста на липидот. Со комплексирање на катјонските липиди со анјонската ДНК се формираат позитивно наелектризирани липоплекси. Како резултат на нивниот позитивен полнеж, тие интерреагираат со негативно наелектризираната клеточна мембрана, што води до ендоцитоза на липоплексот и ослободување на ДНК во цитоплазмата. Инаку, липидните молекули за ова цел можат да се класифицираат во неколку подгрупи:

- Моновалентни алифатични липиди со една амино функција во катјонската глава: N[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламониум хлорид (**DOTMA**), 1,2-диолеил-3-триметиламониум-пропан (**DOTAP**), 1,2-димиристилоксипропил-3-диметил-хидроксиетиламониум бромид (**DMRIE**).
- Мултивалентни алифатични липиди чии поларни глави содржат неколку амино функции: диоктадециламидоглицилспермин (**DOGS**).
- Катјонски деривати на холестерол: [N-(N',N'-диметил-аминоетан)-карбамоил]холестерол (**DC-Chol**)

Неутралните липиди, како што е мембранската компонента холестерол или фузогениот фосфолипид DOPE (диолеилфосфатидилетаноламин) се вклучуваат во ваквите формулации како помошни липиди, за засилување на трансфекцијата и нанопартикуларната стабилност. Ограничувањата поврзани со липоплексите вклучуваат ниска ефикасност како резултат на мала стабилност и брз клиренс, создавање на инфламаторен одговор и цитотоксичност која се должи на позитивниот полнеж на липоплексите.



Слика 2. Структура на липиди кои наоѓаат примена во ХГТ (Morille M, Passirani C, Vonarbourg A, Clavreul A and Benoit J. *Biomaterials* 2008; 29(24-25): 3477-3496.)

Полиплекси (комплекси на ДНК со катјонски полимери)

Катјонските полимери како агенси за комплексирање на ДНК се интересни пред сè поради нивниот хемиски диверзитет и нивниот потенцијал за функционализирање. Тие се користат за да ја комплексираат анјонската молекула на нуклеинската киселина во нанопартикуларен комплекс наречен полиплекс. ДНК молекулите можат да бидат компримирани до релативно мали димензии, со што се олеснува клеточната интернализација и се зголемува ефикасноста на трансфекција. Катјонски полимери кои наоѓаат примена се:

Поли-L-лизин (**PLL**) е хомополипептид составен од базната аминокиселина лизин. Поради пептидната структура, PLL е биоразградлив, така што и комплексите кои ги формира со ДНК не се стабилни. Генерално, во отсуство на лизозомен дисруптивен агенс, PLL има слаба способност за трансфекција, што се смета дека се должи на фактот дека при физиолошко pH амино групите на лизинот се позитивно наелектризирани и имаат мал капацитет за пуферирање и лиза на ендозмот. Познати се низа модифицирани варијанти на PLL со зголемена способност за генска испорака, на пример PLL обложен со хидрофилниот полимер полиетиленгликол (PEG), со што се минимизираат неспецифичните интеракции со серумските компоненти и се продолжува времето на циркулација.

Полиетиленимин (**PEI**) може да биде со различни должини, разгранет или линеарен, а може да подлежи и на супституција со функционални групи или адиција. Супериорен е во ефикасноста на трансфекција во споредба со другите претставници од својата група. Докажано е дека

успешно ги комплексира ДНК-молекулите формирајќи хомогени сферични структури. Како резултат на азотниот атом на секоја трета позиција по должината на полимерот, PEI има голема густина на полнежот при ниско pH. Се претпоставува дека оваа особина на PEI го промовира ендозомалното бегство. Ефикасноста на трансфекцијата и цитотоксичноста на PEI се директно зависни од молекулската маса и структурните особини, односно дали станува збор за линеарна или разгранета форма (линеарни молекули со ниска молекулска маса се поефикасни, а помалку токсични). Иако PEI индуцира значајна цитотоксичност, испитувани се голем број модификации на PEI, како што се блок-кополимери на PEI со PEG кои имаат зголемена стабилност и биокompatibilност.

Хитозан е биодеградирабелен и биокompatibilен линеарен полисахарид добиен со деацетилација на хитин (полимер кој се наоѓа во оклопите на раковите и инсектите). Способен е да ја комплексира плазмидната ДНК при што формира мали честици чија големина зависи од молекулската маса и степенот на деацетилација на хитинот. Неговата катјонска природа овозможува градење на електростатски врски со мукусот, негативно наелектризираните мукозни површини и други макромолекули како ДНК, а придонесува и за заштита на нуклеинската киселина од ензими како што се деоксирибонуклеази.

Дендримери се сферични, високо разгранети полимери со специфична тродимензионална структура. Најчесто употребувани дендримери се полиамини, полиестри или полиамиди, од кои најзначаен е полиамидоаминот (PAMAM) кој покажува поефикасна трансфекција. Кај дендримерите, примарните аминокиселински групи се ориентирани на површината и се одговорни за поврзување на ДНК и клеточно преземање, а терцијарните аминокиселински групи се во внатрешноста на дендримерот и се одговорни за пуферирање на ендозомот, со што се овозможува ослободување на ДНК од ендозомот во цитоплазмата.



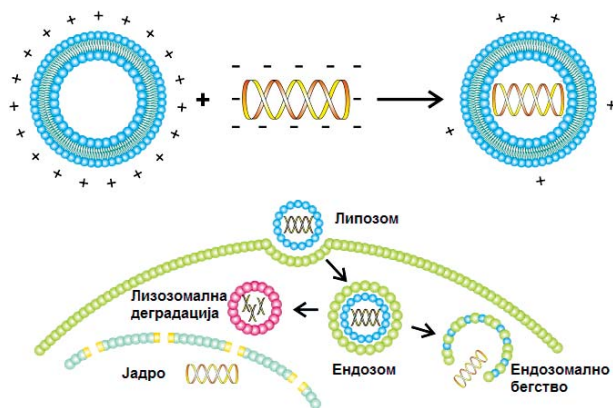
2) ДНК-инкапсулација

ДНК-инкапсулацијата со употреба на био-разградливи полимери води до формирање на нанометарски и микрометарски сферични структури на полимери (исполнети со ДНК) кои подлежат на *in vivo* деградација по пат на хидролиза. Оваа постапка има неколку предности, како што се: лесно отстранување од организмот како резултат на биодеградација на полимерот, можност за контролирано ослободување на ДНК, добра заштита на ДНК-молекулата. Сепак, оваа инкапсулација е поврзана со некои недостатоци, како што се: ригорозни услови на подготовка (примена на органски растворувачи, високи температури, високи сили на смолкнување) кои можат да го уништат генот кој треба да се испорача, потоа, ниска ефикасност на инкапсулацијата, деструктивно опкружување кое се создава во текот на подготовката на полимерот (на пример: кисели услови во внатрешноста на хидролизирани полиестерски честици што води до ДНК-деградација) и некомплетно ослободување на ДНК што води до мала биорасположливост.

Истражувани се различни стратегии за инкапсулација на ДНК, вклучувајќи:

- Блок-кополимерни мицели: блок кополимерот се состои од катјонски сегмент и хидрофилен сегмент; катјонскиот сегмент реагира електростатски со анјонската ДНК формирајќи комплекс блок кополимер–ДНК, така што во воден медиум се формира мицела која се состои од јадро (изградено од катјонскиот сегмент на блок-кополимерот и ДНК) и обвивка (изградена од хидрофилните ланци на кополимерот). Овие структури се ветувачки поради нивните мали димензии (10-100nm, со тесна дистрибуција по големина), голем пакувачки капацитет и ниска токсичност.
- Инверзни емулзии: креирани се со цел да се зголеми стабилноста и способноста на липоплексите да стигнат до целните клетки, а да се намали нивната токсичност. Липидните наночестици (LNs) се добри кандидати за системи за испорача, кои се состојат од маслено јадро и цврста или полумаслена обвивка, а се подготвуваат без употреба на органски растворувачи. Се подготвуваат со фазна инверзија на емулзија, потпомогната од варијации во температурата и брз процес на ладење-диљуирање со дејонизирана вода. Создадените наночестици можат да ги инкорпорираат липоплексите формирајќи липидни нанокапсули кои се нетоксични, со подобрена стабилност и релативно добро време на циркулација.

- Липозоми: Вештачки везикули кои се состојат од еден или повеќе двослоја на амфифилни липиди. Се формираат спонтано, кога одредени липиди ќе се сместат во водена фаза, така што хидрофобните региони се ориентираат спротивно од водената фаза, а хидрофилните региони се ориентираат кон водената фаза. Како резултат на нивната специфична структура, липозомите можат да инкорпорираат различни лекови во фосфолипидниот двослој, во внатрешните водени региони или на површината на липидниот двослој. Класифицирани се на: мали униламеларни везикули (со дијаметар под 50 nm), големи униламеларни везикули (со дијаметар од 50-500nm) и мултиламеларни липозоми (со голем дијаметар, до 10.000 nm). Малите униламеларни везикули можат да ја прикачат ДНК за својата површина, правејќи ја чувствителна на ензимите од медиумот, со што се намалува полупериодот на циркулација. Затоа, малите униламеларни везикули имаат ограничена употреба. Големите димензии на мултиламеларните липозоми ја оневозможуваат системската испорака и транспортот на ДНК во клетките. Затоа, креирани се нови липозомски формулации наречени биламеларни инвагинирани везикули, кои имаат предности при инкапсулација на ДНК, пред сè поради тоа што можат да инкапсулираат големи количини на ДНК.



Слика 3. Ендоцитоза и трансфекција посредувана од липозом (Koirala A, Conley S, Naash M. *Biomaterials* 2013; 34(29): 7158-7167)

ДНК може да се транспортира и со употреба на различни органски или неоргански честички како: наночестички на силика (хомогени наночестички на силика или магнетно јадро со обвивка од силика), јаглеродни наноцевки, функционализирани суперпарамагнетски честички на железо оксид, златни наночестички итн.



3) ДНК аџсорпција

Техника која претставува комбинација од претходните две техники (електростатски интеракции и инкапсулација), каде што позитивно наелектризираните полимери се атсорбираат на површината на биоразградливи честички на кои ДНК може да биде електростатски поврзана. Се покажало дека ја подобрува биорасположливоста на ДНК и го зголемува капацитетот на полнење. Во овој метод микрочестичките можат да се подготват без екстремните услови на инкапсулација кои можат да ја деградираат ДНК. Сепак, фактот дека ДНК е атсорбирана на површината на честичките ја прави осетлива на деградација под дејство на ензими и покрај заштитата која е обезбедена од страна на полимерот.

Користена литература

1. El-Aneel A. An overview of current delivery systems in cancer gene therapy. *Journal of Controlled Release* 2004; 94(1):1-14.
2. Ginn S, Alexander I, Edelstein M, Abedi M, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 - an update. *The Journal of Gene Medicine* 2013; 15(2): 65-77.
3. Ibraheem D, Elaissari A, Fessi H. Gene therapy and DNA delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2014; 459: 70-83.
4. Koirala A, Conley S, Naash M. A review of therapeutic prospects of non-viral gene therapy in the retinal pigment epithelium. *Biomaterials* 2013; 34(29): 7158-7167.
5. Morille M, Passirani C, Vonnarbourg A, Clavreul A and Benoit J. Progress in developing cationic vectors for non-viral systemic gene therapy against cancer. *Biomaterials* 2008; 29(24-25): 3477-3496.
6. Niidome T, Huang L. Gene Therapy Progress and Prospects: Nonviral vectors. *Gene Therapy* 2002; 9(24):1647-1652.



Коензим 50 10 + ацетил-L-карнитин

STRONG NATURE®
КОЕНЗИМ Q10 + АЦЕТИЛ-L-КАРНИТИН

⊕ Ацетил-L-карнитин ⊕ Коензим Q10

STRONG NATURE® КОЕНЗИМ Q10 + АЦЕТИЛ-L-КАРНИТИН е
додаток во исхраната наменет за спортисти на база на
ацетил-L-карнитин и на коензим Q10.

Препорачана дневна доза:

Возрасни: 1 – 2 капсули дневно, за време на оброк.



КОЕНЗИМ Q10 + АЦЕТИЛ-L-КАРНИТИН
се препорачува за:

- ✓ спортисти
- ✓ пушачи
- ✓ постари лица



ДОДАТОК ВО ИСХРАНАТА
30 капсули

Додатоците во исхраната STRONG NATURE® се произведени согласно со барањата на стандардот ISO 9001:2015 и со принципите на системот HACCP.
Предупредувања: Производот не се препорачува за деца, трудници и за доилки, ниту за лица коишто се преосетливи на која било од состојките на производот. Производот не се употребува како замена за разновидна исхрана. Да се чува на температура до 25°C, заштитено од светлина и од влага. Да се чува надвор од дофат на деца. Да не се надминува препорачаната дневна доза.



АЛКАЛОИД КОНС ДООЕЛ Скопје
бул. А. Македонски 12, 1000 Скопје, Република Македонија



ИМУНИКС

ПОМАГА ВО ЗАЈАКНУВАЊЕ НА ИМУНИТЕТОТ

ДОДАТОК НА ИСХРАНА

Една капсула содржи 100 мг прашок од спирулина и 10 мг пивски квасец збогатен со 20 µg селен.

ИМУНИКС капсулите имаат широка примена со бројни бенефити:

- Зајакнување на имунитет
- При неадекватна, нередовна и еднолична исхрана
- Состојби на зголемени потреби од витамини и минерали (повраќање, проливи и силно потење)
- При зголемена телесна активност
- Придонесува за нормална функција на нервниот систем
- Придонесува за одржување на нормална кожа

Дозирање:

- Деца на возраст од 7 до 14 години, 1 капсула на ден
- Возрасни и деца постари од 14 години, 1 до 3 капсули на ден



ЗА ОДМОР БЕЗ ПРОБЛЕМ - НЕ ОДЕТЕ БЕЗ **СИНОПЕН**

Synopen®



против АЛЕРГИСКИ РЕАКЦИИ НА КОЖА и КАСНУВАЊЕ ОД ИНСЕКТИ.
со СМИРУВАЧКО и БРЗО ДЕЈСТВО (5-10 минути од примената).



 **PLIVA**

Членка на групацијата Teva

ПЛИВА довел Скопје, Никола Паралунгов бб, Скопје
тел/факс: 02 3062 702

05-17-SYN-01-NO/16-17/05-19

Пред употреба внимателно да се прочита упатството! За индикациите, ризикот од употреба и несаканите дејства, консултирајте се со Вашиот лекар или фармацевт.