

Фармацевтски информатор

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



ISSN 1409-8784

декември 2020 • број 56

Interview

д-р Жарко Даниловски

Околу 200 гени се
потребни за инфекција
со SARS-coV-2

5

„Covid 19“ вакцините
ќе ја извојуваат
најголемата
здравствена победа
во човековата
историја

12





Коензим 50 МГ + ацетил-L-карнитин 10

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.

2021

Среќна Нова Година



ПОЧИТУВАНИ ЧИТАТЕЛИ НА „ФАРМАЦЕВТСКИ ИНФОРМАТОР“

Драги читатели,

Си замина и оваа 2020 година. За човештвото сигурно најтешка година по Втората светска војна. Година на неизвесност, страв, страдање, болест, па и смрт. А, сето тоа предизвикано од еден нов, непознат непријател наречен „COVID-19“. Овој вирус го клекна на колена целиот свет и предизвика огромни човечки жртви и невидена штета на економијата. Но, од друга страна, оваа несреќа, што го снајде целиот свет, покажа дека, сепак, човекот е посилен од сè и дека полека успева да му застане на патот на опасниот вирус.

Дека навистина се назира светло на крајот од тунелот, говори и интервјуто со доцент д-р Жарко Данилоски од Центарот за геномика при универзитетот „Њујорк“ во САД. Тој, заедно со група научници, успеа со помош на CRISPR-технолојата, која овозможува едитирање на човечки гени, систематски да ги блокира сите 20.000 човечки гени, еден по еден, сè со цел да се идентификува кои човечки гени се потребни за инфекција со SARS-CoV-2. Д-р Данилоски смета дека крајот на пандемијата ќе биде некаде околу средината на 2021 година и дека најдобар начин за нејзиното сузбивање е ефикасната вакцина.

На иста линија со д-р Данилоски е и професорката од Фармацевтскиот факултет при УКИМ, д-р Александра Грозданова. Во текстот со наслов „COVID-19“ вакцините ќе ја извојуваат најголемата здравствена победа во човековата историја, таа дава комплетен опис на сите кандидати за вакцини против „COVID-19“, како и на фазите низ кои тие треба да поминат додека да се најдат на пазарот. Проф. Грозданова нагласува дека до крајот на 2021 година околу 70 отсто од населението во нашата држава ќе биде опфатено со имунизација против вирусот „SARS coV- 2“, со што би постигнал колективен имунитет.

За тоа колку во овие вонредни околности медицинските лаборатории се од клучно значење за здравствениот систем на секоја држава, и тоа за молекуларни тестирања, серолошки тестирања преку детекција на anti-SARS-CoV-2 антителата, како и за проценка и следење на здравствената состојба на пациентите, најдобро е отсликано во текстот на проф. д-р Катерина Тешеска-Трајковска од Институтот за медицинска и експериментална биохемија при Медицинскиот факултет на УКИМ. Во текстот таа ги презентира и резултатите од научно-истражувачкиот проект „Серолошки скрининг за COVID-19 на здравствените работници од РС Македонија“.

Дека за сите вирусни заболувања, вклучително и за COVID-19, од неизмерно значење е јакнењето на имунолошкиот систем, експлицитно, во својот текст со наслов „Имуноактивни аспекти на определени микронутриенти кон вирусните инфекции“ елаборира м-г фарм. спец Михаил Минов. Тој, во својот напис, детално ги опишува позитивните ефекти на витамините и минералите за оптималното функционирање на човековиот организам.

Се надеваме дека содржините што ви ги нудиме ќе го преокупираат вашето внимание во време кога лекарите советуваат да ги одбегнуваме собирањата и дружбите, особено во затворени простории.

Се надеваме дека наредната година, COVID -19 нема да биде топ-тема во јавноста и дека ќе имаме повторно можност нашиот Фармацевтски информатор да го обогатиме со други, пошироко, прилози и содржини. Ве повикуваме и вас да ни се јавувате со нови идеи и предлози.

Дотогаш ни останува да ви посакаме многу здравје, љубов и среќа во Новата година.

Нека ни е среќна и берикетна Новата 2021 година!

Уредувачки одбор

УРЕДУВАЧКИ ОДБОР:
Проф. д-р Рената Славевска-Раички
Михаил Минов,
м-г фарм. спец.
Проф. д-р Бистра Ангеловска
Доц. д-р Арлинда Хаџиу-Зајми

НОВИНАР
Елизабета Белазелкоска
ЗА ИЗДАВАЧОТ:
Проф. д-р Бистра Ангеловска
ГЛАВЕН УРЕДНИК:
Маја Ковачева
фарм. спец.

ЛЕКТОР:
Валентина Бачваровска
ГРАФИЧКИ ДИЗАЈН:
Владимир Младеновски
Фотографии и илустрации:
FreePik
ПЕЧАТИ:
Калипер дизајн&принт

ВО ОВОЈ БРОЈ



17 Серолошки скрининг за COVID-19



21 Имуноактивни аспекти на определени микронутриенти кон вирусните инфекции



53 Стариот лек со нови трикови во неговиот механизам на дејство нуди нови терапевтски апликации



Европската асоцијација на болнички фармацевти

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

INTERVIEW

Доцент д-р Жарко Данилоски
- Центар за геномика при
Универзитетот „Њујорк“ во САД

**ОКОЛУ 200 ГЕНИ
СЕ ПОТРЕБНИ ЗА
ИНФЕКЦИЈА СО
SARS-CoV-2**



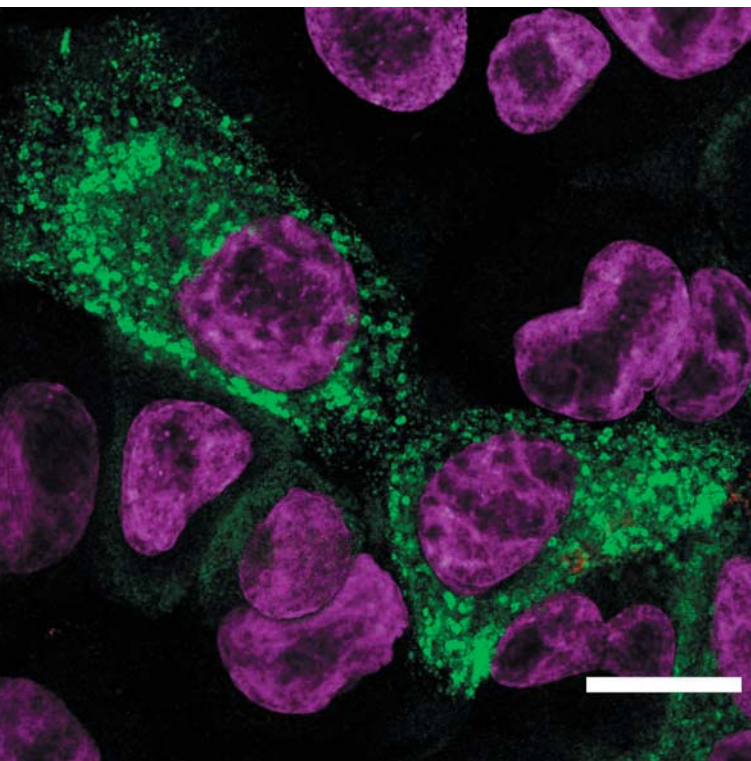
Со помош на CRISPR технологијата, која овозможува едитирање на човечки гени, систематски ги блокиравме сите 20.000 човечки гени еден по еден, сè со цел да идентификуваме кои човечки гени се потребни за инфекција на SARS-CoV-2. - Од 26 лекови кои ги тестиравме, 7 покажаа дека ја намалуваат вирусната инфекција од 100 до 1000 пати кај човечки клетки во in vitro услови.- Моето лично мислење е дека најдобар начин на сузбивање на пандемијата е преку ефикасна вакцина

Елизабета **Белазелкоска**

Д-р Данилоски, Вие сте дел од научниот тим кој ги идентификуваше човечките гени одговорни за инфекцијата со вирусот на ковид-19. Резултатите од ова истражување се објавени во престижното научно списание „Cell“. Дали можете да ни кажете поконкретно за какво откритие станува збор?

Со помош на CRISPR технологијата, која овозможува едитирање на човечки гени, систематски ги блокиравме сите 20.000 човечки гени еден по еден, се со цел да идентификуваме кои човечки гени се потребни за инфекција со SARS-CoV-2. За оваа цел користевме човечки клетки кои беа едитирани со CRISPR технологијата, а потоа истите беа инфицирани со SARS-CoV-2. Клетките кои беа отпорни на вирусната инфекција, потоа беа дополнително анализирани за да се утврди точно кои гени се неопходни за инфекцијата.

Кои сè научници и соработници беа дел од тимот кој дојде до ова револуционерно откритие?



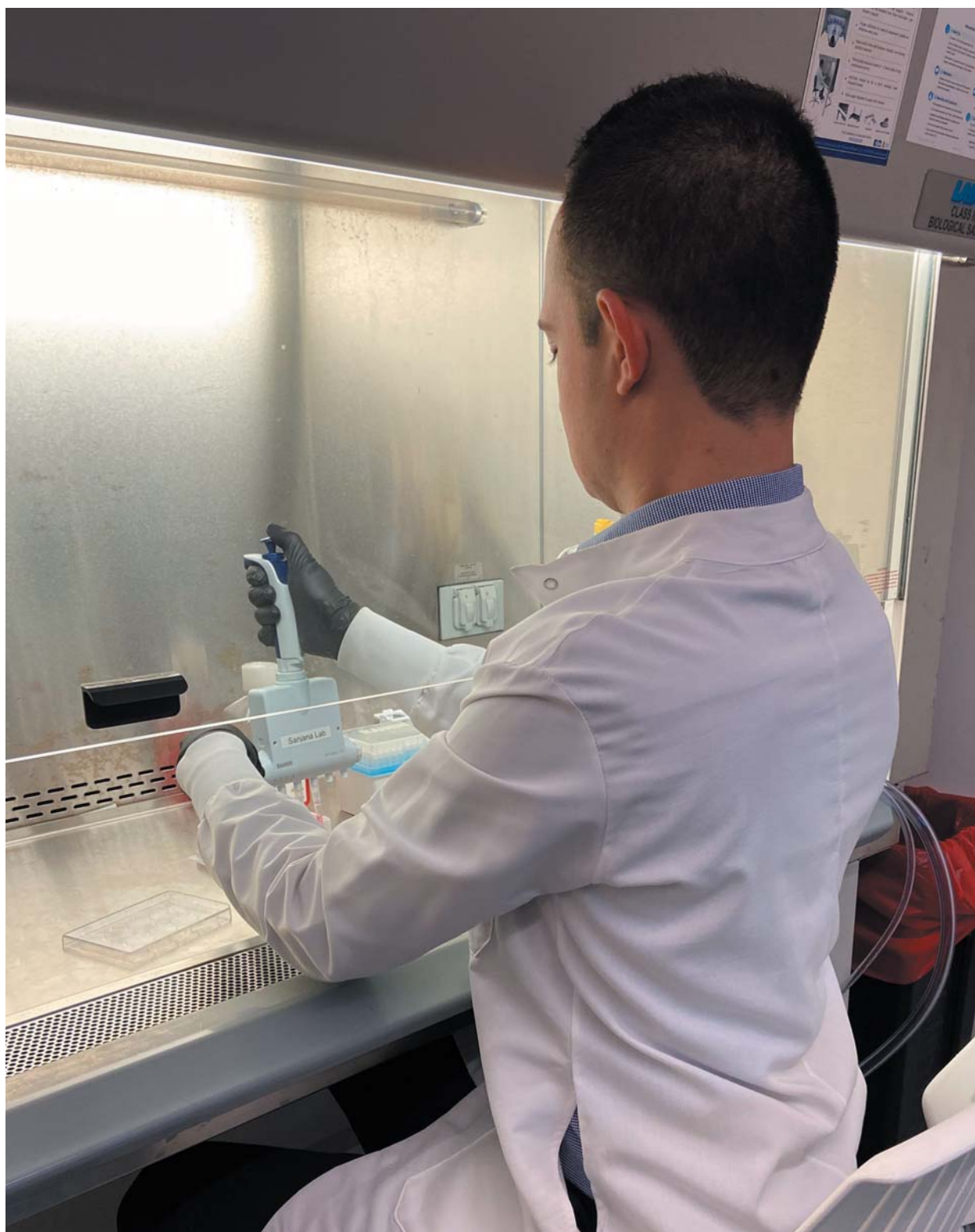
Јас сум доцент д-р во лабораторијата за геномика на проф. д-р Невил Санџана. Првичната идеја произлезе од моја страна, а проф. Санџана изрази интерес да работиме на овој проект. Покрај нас, главни соработници ни беа доцент д-р Тристан Џордан и проф. д-р Бенџамин Теновер, специјалисти во областа на вирусологија при болницата Моунт Синаи во Њујорк. Останатите соработници доаѓаат од Колумбија универзитетот во Њујорк, и Центарот за геномика- Њујорк, кои имаа помал придонес кон проектот.

Дали може попластично да ни објасните преку кои гени вирусот SARS-CoV-2 ги инфицира човечките клетки? И дали во однос на тоа може да се предвиди кои луѓе полесно, а кои потешко ќе ја поминат инфекцијата и болестите што ги предизвикува вирусот?

Нашето истражување беше направено на сите 20.000 човекови гени. Од нив ние утврдивме дека околу 200 гени се потребни за инфекција со SARS-CoV-2. Меѓутоа придонесот од овие 200 гени варира, некои се понеопходни од другите. Од тие 200 гени, пронајдовме групи на гени кои припаѓаат на одредени клеточни функции. На пример, гените кои се дел од ендо-лизозомот, клеточна сигнализација преку PIK3, клеточен мобилитет како Arp2/3 комплексот, клеточни комплекси Commander и Retriever, кои играат улога во трансфер на клеточни материјали. Дополнително, меѓу највисоко рангираните гени беше и рецепторот ACE2, за кој веќе беше познато дека е потребен за вирусна инфекција, што дополнително потврди дека нашето истражување успешно ги идентификува гените потребни за инфекција со SARS-CoV-2.

Од нашето истражување би можело да се утврди дали и кои луѓе се почувствителни на вирусот. На оваа тема правиме дополнителни анализи со колегите од областа на хуманата генетика, кои користат генетски примероци од пациенти кои имале Covid-19 и истражуваме дали има корелација помеѓу нивото на овие гени кај нив и нивната подложност на вирусот.

Колку вашето истражување би помогнало при успешноста во лекувањето на пациентите со „ковид-19“ и намалувањето на смртноста од SARS-CoV-2 ?



Штом откривме кои гени се неопходни за инфекција, истите гени ги таргетиравме со мали хемиски молекули (лекови). Од 26 лекови кои ги тестиравме, 7 покажаа дека ја намалуваат вирусната инфекција од 100 до 1000 пати кај човечки клетки во *in vitro* услови. Дел од овие лекови се веќе дел од клинички истражувања. Имено, еден

од лековите кој ние го тестиравме и покажавме дека ја блокира вирусната инфекција – амлодипине, според најновите клинички студии, ја намалува смртноста кај пациенти заболени од Covid-19 до 50%. Очекуваме во иднина слични клинички студии да бидат направени на останатите лекови, со што би се овозможило подобар

третман на пациентите заболени од Covid-19. Конкретно, кога овие лекови би биле одобрени за третман на пациенти, тешко е да се предвиди. Клиничките испитувања траат со месеци, при што е потребно да се утврди бенефитот како и евентуалните несакани дејства од лекот.

Дали сметате дека пандемијата покажа дека постои потреба од поблиска соработка меѓу експерти од различни области во процесот на нејзиното сузбивање?

Да секако, соработка меѓу стручни лица од различни области е неопходна за справување со пандемијата. Во нашиот случај проектот беше соработка меѓу молекуларни и клеточни биолози, биомедицински инженери, вирусолози и хумани генетичари.

Во која насока очекувате дека ќе се движи состојбата со „ковид-19“ и какви се Вашите очекувања за стивнување и конечно завршување на пандемијата?

Моето лично мислење е дека најдобар начин на сузбивање на пандемијата е преку ефикасна вакцина. Со оглед на тоа дека над 70 % од населението на земјата треба да се вакцинира, за да се создаде колективен имунитет, сметам дека ќе биде потребно подолго време. Моето предвидување е дека пандемијата ќе потрае до средината на 2021.

Кон што беше насочен Вашиот научен интерес пред појавата на „ковид-19“?

Пред појавата на ковид-19 јас развивав и усовршував биотехнологија која би можела да се користи за корекција на генетски болести. Бидејќи веќе го објавив мојот труд од областа на ковид-19, во моментов повторно работам на мојот првичен проект. Се надевам дека во наредната година или две ќе имаме можност да зборуваме повеќе на оваа тема.

Имате импресивен стручно-научен профил. Вашиот животен и професионален пат почнува од Кичево и преку Бремен-Германија доаѓа до Њујорк. Дали можете поконкретно да ни ја опишете Вашата професионална биографија и Вашиот стремеж во поглед на тоа како во иднина би се одвивала Вашата кариера?

Благодарение на мојот дедо проф. д-р Мирко Спасеноски, кој во тоа време беше професор по физиологија на растенија на ПМФ во Скопје, уште како средношколец имав шанса да истражувам како различни спектри на светлината влијаат врз растот и развитокот на растенијата. Тоа беа моите први почетоци во научно-истражувачките води. Потоа, одлучив да го продолжам моето образование на Јакобс универзитет во Бремен, Германија каде што програмата по



биохемија и клеточна биологија се смета за една од најдобрите во Европа.

Морам да кажам дека програмата беше мошне солидна, при што, покрај деталните теоретски предавања, имавме интензивни практични вежби, како и независен научно-истражувачки проект во последната година. Потоа, моите магистерски и докторски студии се одвиваа на Универзитетот Њујорк каде што моето истражување беше фокусирано на ракот како генетска болест. Моментално сум доцент доктор при Универзитетот Њујорк и Центарот за геномика -Њујорк каде работиме на методи за корекција на генетски болести. Во иднина се гледам како професор и лидер на лабораторија која ќе истражува на тематика од хумана генетика до терапевтско откритие.

Како човек од научните кругови сигурно сте во позиција да контактирате со многу експерти од различни сфери, организации, институции... Дали досега сте соработувале со Фармацевтската комора на Македонија ?

Досега не сум соработувал со Фармацевтската комора на Македонија, но бев пријатно изненаден на поканата на интервју од нивна страна. Се надевам дека во иднина ќе имам прилика да соработуваме.



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.



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

ГИНГКО БИЛОБА ВО ТРЕТМАНОТ НА ВЕРТИГО

Д-р Елена Богеска, ЈЗУ Универзитетска Клиника за уво, нос и грло

Терминот вертиго често погрешно се користи како од страна на пациентите така и од страна на лекарите. Многу е важно да се разликува вертиго од нестабилност.

Што е вертиго?

Вертигото претставува пореметување на ориентационо – детектирачкиот систем на еден субјект. Ориентацијата е способност на една личност да ја детерминира позицијата на своето тело во рамките на гравитацијата и забрзувањето. Важно е да се знае дека вертигото е секогаш симптом а не болест. Тоа е субтип на вртоглавица и е дефинирано од илузија на ротаторно движење.

Најголемиот број случаи на вертиго се со отолошко потекло и се предизвикани од дисфункција на сензорите за ротаторна брзина, сместени во внатрешното уво т.е. во семи циркуларните канали. Другите типови на вертиго се должат на пореметување во процесирањето на сигналите за движење во мозокот. Според етиологијата, вертигото може да се подели на 4 главни групи:

- Отолошко вертиго
- Централно вертиго
- Психогено вертиго
- Вертиго со непозната етиологија

Во отолошкото вертиго спаѓаат: Мениерова болест, Вестибуларен неуронитис, Бенигно Пароксизмално Позиционо Вертиго (БППВ) и Билатерална вестибуларна пареза.

Третманот на вертиго од отолошко потекло може да биде: медикаментозен, хируршки и со вежби за вестибуларна рехабилитација. Медикаментозниот третман опфаќа 3 групи на лекови: лекови кои ја супримираат вестибуларната функција, лекови против повраќање, лекови кои ја подобруваат циркулацијата со цел превенција или намалување на бројот на следните епизоди.

Треба да се напомене дека не сите набројани лекови имаат исто дејство врз вестибуларната компензација која е важен процес во воспоставувањето на рамнотежата кај пациентот. Имено, спонтаната вестибуларна компензација кај пациенти со нарушена функција на вестибуларниот апарат е физиолошки процес при кој комисуралните врски од нервни влакна овозможуваат компензација и создавање на нова десно - лева рамнотежа.

Треба да се знае дека според последните иследувања клучен момент во процесот на вестибуларна компензација е воспоставување на клеточниот метаболизам. Знаејќи го ова администрацијата на лекови кои ја супримираат вестибуларната функција и антиеметици треба да биде ограничена на акутната фаза на болеста. Натомошното лекување треба да биде свртено кон лекови кои делуваат на мозочниот метаболизам со што ќе се забрза процесот

на вестибуларна компензација. Таков лек е екстрактот од Ginkgo Biloba кој ја обновува невралната пластичност и го забрзува процесот на вестибуларна компензација. Ова негово својство како и способноста за намалување на вискозноста на крвта и антиоксидантното дејство треба да бидат земени во предвид при лекување на хроничната вестибуларна симптоматологија.



Како дејствува Гингко билоба?

- Ја подобрува циркулацијата во ткивата (подобро снабдување на ткивата со кислород и глюкоза), ги шири крвните садови и ја намалува прекумерната вискозност на крвта
- Ги штити клетките од оштетувања предизвикани од недостаток на кислород, ја зголемува енергијата во клетките и ткивата
- Ја намалува пропустливоста на капиларите, го подобрува тонусот на венските крвни садови
- Има антиоксидантно дејство

Резултатите од истражувањата спроведени во неколку земји во светот го докажаа позитивното дејство на екстрактот од Гингко билоба како во акутната фаза, така и во хроничната фаза, односно периодот помеѓу акутните напади на вртоглавица при негова редовна и долготрајна употреба во препорачаните дневни дози (1). Европската и монографијата на СЗО препорачуваат оптимална доза на гингко од 240 mg на ден (2), која истовремено е и единствената препорачана доза според Европската агенција за лекови.

Фармаколошкиот третман на вертиго е комплексен и не е сосем задоволителен, но секако треба да се стави акцент на воспоставување на вестибуларната компензација за која најдобри ефекти покажал екстрактот на Ginkgo Biloba.

Рефернци:

1. Pajk M, Vitezić P, Milharčić Simčić M. Bilobil-clinically confirmed effective and safe Ginkgo biloba medicine satisfying the highest quality standards. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 144–154. Abstract available from: <http://cobiss6.izum.si/scripts/cobiss?command=DISPLAY&base=99999&rid=3767665&fmt=118&lan=si>.
2. Ginkgo folium. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products 2003; 178–210. Folium Ginkgo. WHO Monographs on Selected Medicinal plants. 1999; Volume 1.



Билобил®



Повеќе
кислород
за мозокот

ЗА ДА ОСТАНАМ ВО ДОБРА ФОРМА

Билобил содржи екстракт од гинкго кој го зголемува снабдувањето на мозокот со кислород и ја одржува менталната виталност.

Го подобрува помнењето и
интелектуалниот капацитет

Билобил®
интенс 120mg
тврди капсули

Ginkgo bilobae folii extractum siccum
60 тврди капсули
перорална употреба

го подобрува помнењето

KRKA

www.krka.mk

KRKA

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 традиционалниот
хербален лек консултирајте се со Вашиот лекар или фармацевт.

Развој на вакцините против „COVID 19“, предизвици и очекувања



„COVID 19“ ВАКЦИНИТЕ ќе ја извојуваат најголемата здравствена победа во човековата историја

Проф. д-р Александра **Грозданова**
Фармацевтски факултет при УКИМ
претседател на Комитетот за имунизација

Основна цел при дизајнирање на сите овие кандидати за вакцини е да дојде до создавање на врзувачки, односно неутрализирачки антитела и активирање на долготраен Т-клеточен имунитет кон SARS COV-2 вирусот. - Со оглед на итноста на ситуацијата што се наметна со корона вирусот, но и поради тоа што веќе беа користени постоечки модели на вакцини, периодот на тестирање на вакцините против SARS COV-2 е релативно скратен. - Преку КОВАКС механизмот ќе се обезбедат вакцини за 400 илјади граѓани на нашата држава, односно за 20 отсто од населението кои во одреден период и со дадена динамика би биле добиени во нашата држава. Дополнително се планира уште двојно толкава количество на ковид вакцини да се обезбеди преку Европската комисија и преку директни преговори со производителите. Целта е

до крајот на 2021 година да имаме опфат со вакцинација до седумдесет проценти што би обезбедило одржување на колективен имунитет.

Итноста потреба што се јави за развој на ковид-19 вакцини, ја насочи целокупната светска научна заедница да ги искористи претходно развиените платформи за вакцини против другите хумани корона вируси, SARS и MERS, но беа користени и искуства од други вирусни заболувања, како што се ХИВ, инфлуенца, зика, ебола и др. Токму поради сличноста во структурата на претходно познатиот SARS- COV со SARS COV-2, беше користено биоинформатичко моделирање и предвидување на Т и Б клеточните епитопи, кои би биле потенцијални антигенски кандидати за оваа вакцина. Иницијалните секвенци за антигенските епитопи се секако, врзувачкот S-протеинот и високо имуногениот N-протеин со нивните соодветни секвенци. Но, како потенцијални антигенски секвенци влегоа и делот од мембранскиот-M протеин, E протеинот од обвивката, одредени гликопротеини, како и нуклеинските киселини.

Токму врз база на овие антигенски структури, во моментот се развиваат пет различни модели на COVID-19 вакцини и тоа:

1. Вакцини кои содржат субединици (S, N, M протеини)
2. Векторски вирусни вакцини (аденовируси, поксивирус)
3. Атенуирани вирусни вакцини
4. Инактивирани вирусни вакцини и
5. Вакцини базирани на нуклеински киселини

Во однос на механизмот на дејствување на овие кандидати за вакцини, секој од овие модели има специфичен механизам на активација на имунолошкиот одговор. Сепак, основна цел при дизајнирање на сите овие кандидати за вакцини е да дојде до создавање на врзувачки, односно неутрализирачки антитела и активирање на долготраен Т-клеточен имунитет кон SARS COV-2 вирусот.

До каде сме со развојот на COVID-19 вакцините? На експертските состаноци со Светската здравствена организација кои се одвиваа на неделна основа последните 9 месеци, на 10 септември, беа споделени податоците дека постојат повеќе од 300 кандидати за производство на вакцини против COVID-19. Од нив, 202 кандидати за вакцини беа и сè уште се во експериментална фаза, 74 во претклиничка, а само 26 кандидати за вакцина, во тој период, беа во фаза на клиничко испитување. Од нив, само четири вакцини во тој период влегоа во последната фаза 3 на клиничко одобрување.

Она што треба да се нагласи е дека вакцините што се наоѓаат во фаза 3, веќе ги имаат поминато претходните фази и се испитуваат на поголем број доброволци од 5.000 до 30.000 и доколку успешно ги поминат овие критериуми за задоволување во оваа фаза, влегуваат во постапка на евалуација во регулаторните медицински агенции, по што следува нивното лиценцирање, односно одобрување за употреба.

Целокупниот овој процес на претклиничко, клиничко испитување и лиценцирање на вакцини, во таканаречени нормални услови, би траел од седум до десет години. Но, напоменуваме дека, со оглед на итноста на ситуацијата што се наметна со корона вирусот, но и поради тоа што веќе беа користени постојни модели на вакцини, овој период на тестирање е релативно скусен. Односно, во овие услови претклиничката фаза и фазата 1, како и фазите 2 и 3 се споени и се изведуваат речиси истовремено. Сепак, неизоставно треба да напоменеме дека и со вака дизајниран процес на развивање на ковид -9 вакцините, се обезбедува нивна безусловна ефикасност и следење на сите фази на процесот на испитување, така што во никој случај не може да биде доведен во прашање нивниот квалитет.



Извонредно интензивниот развој на ковид-19 вакцините се забележува доколку се погледнат официјалните податоци од базата на Светската здравствена организација. Во оваа база може да се забележи дека на 21 септември, како дефинирани кандидати во клиничка фаза на евалуација, беа 38 кандидати, за веќе на 2 октомври оваа бројка да достигне до 42, додека на 10 декември имаше вкупно 52 кандидати вакцини против ковид-19 во клиничка евалуација. Но, она во што се насочени сите погледи се десетте кандидати на вакцини кои се влезени во фазата 3, односно последната фаза на клинички испитувања. Кои се тие вакцини и кои се тие производители?

Првата група се инактивираниите covid вакцини кои ги развиваат производителите Sinovac и Sinopharm во соработка со Wuhan I Beljing Institute од Кина.

Втората група се таканаречените векторски вакцини каде што спаѓа и таканаречената оксфордска вакцина на AstraZeneca, која е векторска вакцина базирана на ослабен аденовирус од шимпанзо (ChAdOx1). Векторска вакцина е и руската вакцина произведена во истражувачкиот центар Gamaleya, која користи два хумани аденовируси (rAd26-S и rAd5-S). И произведувачот Janssen Pharmaceutical развива векторска вакцина базирана на ослабен аденовирус (Ad26COVS1), а овој принцип го користи и кинескиот производител Can Sino Biological. При прегледот на клиничките студии на овие вакцини може да се види дека имаме предложен модел на примање две дози.



Третата група вакцини се вакцини кои се развиваат врз база на протеински субединици. Таква вакцина развива компанијата Novovax, која, исто така, се дава во две дози.

Извонредно актуелни се и вакцините што се базираат на нуклеински киселини. Токму такви вакцини развиваат компанијата Moderna од САД и германската компанија Pfizer во соработка со BioNTech. Токму оваа вакцина на Pfizer заедно со вакцината на AstraZeneca, во првата недела од октомври, влегоа во таканаречениот „rolling review“ во Европската медицинска агенција, што всушност подразбира дека веќе се поднесуваат прелиминарни податоци со цел да се обезбеди досието што би било поднесено до Комитетот за хумани медицински производи и следната фаза би била нивната комплетна постапка за одобрување од страна на Европската медицинска агенција.

Интензивно се следат и резултатите од сите клинички студии на сите производители, вклучително и на руската вакцина sputnik 5. На неделна основа излегуваат податоци за следење на ефикасноста на вакцината. Она што може да се сумира е дека имаме извонредно добар титар на врзувачки и неутрализирачки антители, како и задоволителен Т-клеточен одговор. Но, нивото на одговор не може директно да се споредува поради различната методологија за добивање на вакцините.

Она што сега следува како фаза е следењето на безбедносниот профил. Генерално, од податоците што ги добиваме, вакцините добро се поднесуваат. Кај некои од вакцините беше забележана реакција по примањето на втората доза. Таков беше случајот со вакцината на AstraZeneca, како и пред некој ден со вакцината на Johnson и Johnson. Двете компании привремено ја прекинаа таа фаза на тестирање до моментот додека да се види на што се должат несаканите дејства. Откако се детектираа причините, се продолжи со испитувањата.

Можеме да кажеме дека во моментот имаме ветувачки иницијални податоци. Но, потребни се дополнителни испитувања со цел да се утврди заштитниот ефект, времето на заштита од COVID-19 и секако безбедносниот профил на овие вакцини.

Сите овие кандидати-вакцини се развиваат од некои од истражувачките центри во светот во соработка со веќе афирмираните светски производители на вакцини. Според сето она што може да се следи, а се случува изминатите шест месеци, откако се почнати клиничките испитувања, само прашање на време е кога ќе имаме успешна ковид-19 вакцина, независно која и да биде таа. Иако многу се оптимистички плановите дека неа ќе ја добиеме одобрена за употреба кон крајот на годината, сепак, реално е да се очекува дека би добиле лиценцирана, одобрена и ефикасна вакцина во првата половина од 2021 година.

Предизвикот со кој дополнително се соочуваме, интензивно, последните две недели, се дискутира во СЗО и на сите оние состаноци на кои ние учествуваме. А, тоа е, логистиката со која ќе се соочиме во поглед на достапноста на ковид-19 вакцината, имајќи го предвид фактот дека до крајот на 2021 година се потребни околу 2 милијарди дози од вакцината, што создава особен финансиски притисок, но и огромен предизвик околу производството на вакцините, нивната дистрибуција, складирањето и слично. Треба да се истакне и тоа дека дел од овие вакцини бараат посебни услови на дистрибуција и складирање. Дел од овие вакцини бараат чување на минус 80 степени, а дополнителен предизвик, особено за држави како нашата, претставува и достапноста и апликацијата не само од технички аспект, туку и од аспект на хуманите капацитети со кои располагаме. Тоа дополнително ќе биде предизвик со кој ќе треба правовремено да се соочиме.

Што се однесува до популацијата која треба да биде вакцинирана, дадени се препораки за иницијално вакцинирање на 20 отсто од популацијата, при што се дефинирани приоритетни групи. Првата приоритетна група ќе бидат здравствените

работници, примарно оние кои работат во ковид-центрите, потоа високоризичните пациенти со коморбидитети, повозрасната популација и дел од вработените во институциите на критичната инфраструктура како полиција, транспортот и логистиката.

И покрај сите отворени и не докрај одговорени прашања, веќе е во тек процесот на резервирање на количествата на ковид 19-вакцини. На 18 септември Европската комисија го потпиша вториот договор за обезбедување доволни количества од ковид вакцината со Sanofi и Glaxo Smith Clain. На овој договор му претходеше, пред еден месец, договорот со AstraZeneca, а во тек се и преговори со производителите Johnson и Johnson, Cure Vac, Moderna, BioNTec, сè со цел ЕК да обезбеди 300 милиони дози за земјите членки на Европската Унија, како и 100 милиони дози што ЕК ќе им ги отстапи на другите држави од Европа кои не се членки на Европската Унија.

Каде сме ние? Имам задоволство да истакнам дека Република Северна Македонија и Глобалниот сојуз на вакцини GAVI (GAVI ALLIANCE) го склучија договорот за набавка на вакцини преку таканаречениот COVAX механизам, со што ќе се обезбеди глобален и рамномерен пристап до безбедни и ефективни вакцини против COVID -19, потврдени и регулирани од СЗО.

Нашата држава, почнувајќи од август годинава, беше во интензивни преговори со COVAX механизмот и заедно со 150 други земји во светот се приклучи кон набавка на вакцини по овој систем, што ќе ни гарантира најбрзо и истовремено добивање на бараните количества вакцини.

Во моментот со овој договор се планира да се обезбедат вакцини за 400 илјади граѓани, односно за 20 отсто од населението (засега според препораките со по две дози) кои во одреден период и со дадена динамика би биле добиени во нашата држава. Дополнително се планира уште двојно толкава количества на ковид-вакцини да се обезбеди преку европската комисија и преку директни преговори со производителите. Целта е до крајот на 2021 година да имаме опфат со вакцинација до седумдесет проценти што би обезбедило одржување на колективен имунитет.

Во последните неколку недели повеќе вакцини влегоа во последната фаза на административно одобрување од страна на европската медицинска агенција ЕМА и FDA-агенцијата за храна и лекови на САД. Вакцината на Pfizer/BioNTec веќе доби одобрение за употреба во Обединетото Кралство, и дозвола за итна употреба во САД. Се очекува дека до крајот на месец декември ќе имаме неколку одобрени вакцини и во Европа.

Лично јас сметам, а и очекувањата на целата светска јавност се дека со добивањето на успешна вакцина за COVID-19, ќе се запре оваа пандемија и дека вакцините ќе ја извојуваат најголемата здравствена победа во човековата историја.





ШВАЈЦАРСКИ КВАЛИТЕТ.
ВРЕДЕН ЗА ВЕРУВАЊЕ.
ЕФИКАСЕН.

Revalid® Hair Care за надворешна убавина

REVALID® 
SWISS HAIR CARE

Серолошки скрининг за COVID-19

Раководител на проектот:
Проф. д-р Катерина **Тошеска-Трајковска**

Институт за медицинска и експериментална биохемија
Медицински факултет, УКИМ-Скопје

Статистичка обработка на податоците:
Д-р Харис **Бабачиќ**

MSc, Каролинска институт,
Стокхолм, Шведска

Пандемијата од COVID-19, предизвикана од вирусот SARS-CoV-2, претставува голем предизвик за лабораториската дејност. Во овие вонредни околности се покажа дека медицинските лаборатории се од клучно значење за здравствениот систем на секоја држава и тоа за молекуларни тестирања (детекција на генетскиот материјал (RNK) на вирусот), серолошки тестирања (следење на имунолошкиот одговор на пациентите преку детекција на anti-SARS-CoV-2 антителата), како и за проценка и следење на здравствената состојба на пациентите (преку биохемиските и хематолошките параметри).

Серолошкото тестирање за COVID-19 може да се дефинира како анализа на плазма, серум или полна крв за детекција на антителата од класа на имуноглобулин G (IgG), имуноглобулин M (IgM), и имуноглобулин A (IgA) или вкупни антитела кои се специфични за антигените на SARS-CoV-2, како што е "spike" гликопротеинот (S) и протеинот на нуклеокапсидот (N).

Методологиите за серолошко тестирање се различни. Постојат т.н. "брзи" серолошки тестови, ("point of care" (POC) тестови) кои се на принцип на имунохроматографија (анг. immunochromatographic lateral flow assays), тестови на принцип на ELISA (анг. enzyme-linked immunosorbent assays) и тестови на принцип на (E)CLIA (анг. (electro) chemiluminescent immunoassays). За разлика од POC-тестовите,

тестовите на принцип на ELISA и CLIA-технологија се изведуваат во лабораториски услови, на целосно автоматизирани анализатори.

Во согласност со препораките на IFCC, постојат клинички докази дека серолошките тестирања имаат клучна улога во: за разјаснување на ситуации кога има јасна клиничка слика за COVID-19 (>14 дена по појава на првите симптоми), а негативен/неконклузивен/недостепен молекуларен тест; дополнување на молекуларното тестирање во ситуации кога перзистира позитивен резултат од молекуларно тестирање, но во отсуство на инфективен вирус кој може да предизвика инфекција, како што е случај во подоцнежната фаза од прележана болест; да помогнат во дијагноза и следење на мултисистемски инфламаторен синдром кај децата (MIS-C).

Серолошкото тестирање за присуство на IgG антителата за идентификација на потенцијалните дариители на конвалесцентна плазма спаѓа во втората група индикации, каде што постои потенцијална корист, но доказите поврзани со нивната примена се сè уште минимални.

Препораките на IFCC, кои се базираат на силни клинички докази, се дека серолошките тестови не треба да се користат за дијагноза на инфекција со SARS-CoV-2 во акутна фаза на болеста (0-14 ден по појава на симптомите).

POC-тестовите, кои се користат на глобално ниво, покажуваат многу послаба сензитивност во



однос на ELISA и CLIA-тестовите и не треба да се употребуваат без претходна екстензивна клиничка и аналитичка валидација. При негативен резултат од овие тестови, а при јасна клиничка слика се препорачува повторно серолошко тестирање, но на автоматизирани анализатори кои користат ELISA или CLIA-технологија.

Научно-истражувачки проект „Серолошки скрининг за COVID-19 на здравствени работници од РС Македонија“

Институтот за медицинска и експериментална биохемија при Медицинскиот факултет во Скопје беше носител на научно-истражувачкиот проект „Серолошки скрининг за COVID-19 на здравствени работници од РС Македонија“. Во проектот беа опфатени приближно 6.000 здравствени работници од приватни и јавни здравствени установи од примарно, секундарно и терциерно ниво (доктори на медицина, доктори по стоматологија, специјализанти, стажанти, мед. сестри/техничари/лабораториски техничари, како и административен и помошен персонал). Во соработка со Фармацевтската комора на РС Македонија во тек е тестирање на дипл. фармацевти/магистри по фармација и фармацевтски техничари.

Тестирањата се изведуваа(т) на два института во состав на Медицинскиот факултет: Институтот за МЕ Биохемија и Институтот за имунобиологија и хумана генетика.

Проектот беше кофинансиран од AUF (Агенција на Франкофонски универзитети), *Dépistage sérologique de COVID-19 chez les travailleurs de la santé en République de Macédoine du Nord* - AUF во рамки на повикот за COVID-19 проекти и беше

одобрен во конкуренција помеѓу 1888 предлог-проекти од повеќе од 400 универзитети низ светот.

Проектот беше одобрен од Етичкиот комитет на Медицинскиот факултет во Скопје (03-2389/3).

Во согласност со поднесениот предлог-проект, во завршниот извештај беа презентирани резултатите од серолошките тестирања извршени на Институтот за медицинска и експериментална биохемија во период 28 мај 2020 до 20 август 2020 година. Резултатите кои се работеа се во Институтот за имунологија и хумана генетика сè уште се во фаза на статистичка обработка.

За одредување на IgM и IgG антителата беше користено ортогонално тестирање со две различни метода кои користат реагенси со CE сертификат:

1. хемилуминисцентен метод (CLIA), со примена на SNIBE 2019 Novel Coronavirus (nCoV) Kit на целосно автоматизиран имунолошки анализатор MAGLUMI 800 (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering [Snibe] Co., Ltd., Shenzhen, China);
2. ензимски имуно-есеј со финална флуоресцентна детекција (ELFA), со примена на Biomerieux VIDAS-SARS-COV-2 Kit на автоматизиран имунолошки анализатор VIDAS-3 (Biomerieux, SA F-69280 Marcy l'Etoile, France).

Предноста на двата теста е што ги користат “spike” протеинот (S) и протеинот на нуклеокапсидот (N) како антигени (Ags), кон кои се развиваат антитела, со што се намалува можноста за “cross-reactivity” со други вируси.

Пред да започне тестирањето на здравствените работници, со цел да се потврди декларираната вредност за сензитивност и специфичност на производителите на реагенси, на Институтот за медицинска и експериментална биохемија беше спроведена аналитичка верификација според протоколот CLSI EP 15-A3.

Во статистичката анализа беа вклучени 2.334 испитаници од 13 града: Скопје, Валандово, Битола, Прилеп, Македонски Брод, Гевгелија, Радовиш, Неготино, Куманово, Кичево, Велес, Свети Николе и Штип. Најголем дел од испитаниците ($n = 1,155$; 49.49%) беа од Скопје. Во студијата учествуваа повеќе жени ($n = 1,676$, 71,87%), во однос на мажи ($n=656$, 28,13%). Испитаниците беа на возраст од 19 – 70 години, со средна возраст од 45.23 години (median: 46, SD¹: 11.31).

Здравствените работници беа категоризирани во 4 групи според нивното работно место: доктори на медицина/стоматологија ($n = 770$, 33%), медицински сестри/техничари/ лабораториски техничари ($n = 978$, 42%), административни работници ($n = 297$, 13%), и хигиеничари/курири/возачи ($n = 286$, 12%).

¹ SD = Standard Deviation

Кумулативна инциденца

Од 2334 здравствени работници, 195 беа позитивни или за IgM или за IgG антитела кон SARS-CoV-2 антитела (IgM/G+). Од нив, 167 беа позитивни за IgM антитела (IgM+) и 54 за IgG антитела (IgG+). Врз основа на овие податоци, кумулативната инциденца за anti SARS-CoV-2 антителата, за период од 28/05/2020 до 20/08/2020, изнесува 8.355% (95% CI² = 7.279-9.57%).

Впечатливо е што инциденцата е пониска помеѓу здравствените работници во споредба со немедицинскиот персонал (административни работници, возачи, курири, хигиеничари), иако разликата не е статистички значајна ($p = 0,662$). Разликите може да се должат на помалиот примерок на немедицински персонал. Но, ефектот може да биде резултат на едукацијата и свесноста на здравствените работници во однос на користење на опремата за лична заштита и поголема достапност до неа.

IgM нема примарна улога во тестирањето за антитела кон COVID-19 поради традиционалните предизвици асоцирани со високиот процент на лажно позитивни резултати. IgG антителата се оние кои траат подолго и кои се асоцирани со потенцијално неутрализирачко дејство кон вирусот. При толкување на резултатите мора да се земат предвид неколку елементи: резултатите ја отсликуваат инциденцата за присуство на anti SARS-CoV-2 антителата за периодот од 28 мај 2020-20 август 2020 год, период кој следуваше по деновите на "lock-down" во месеците март и април, принципот на ротации во здравствените установи од терциерното здравство во овој период и доброволното учество на испитаниците во студијата.

Имунолошкиот статус е променлив и доколку се направи статистичка анализа за овој период, очекуваме да добиеме различни резултати.

Понатамошни лонгитудинални студии за имунолошкиот одговор кон COVID-19 се неопходни за да се објасни динамиката на одредените имуноглобулини и нивната улога во справување со инфекциите со SARS-CoV-2 вирусот.

Иако проектот е завршен а извештајот е позитивно оценет и прифатен од страна на АУФ, серолошките тестирања секојдневно продолжуваат да се изведуваат со зголемен интензитет на Институтот за медицинска и експериментална биохемија и на

² CI = confidence intervals



Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет во Скопје.

Лабораторијата за биохемиски испитувања во состав на Институтот за медицинска и експериментална биохемија е единствена биохемиска лабораторија од државниот сектор која е вклучена во надворешна контрола на квалитет (EQAS) за anti SARS-CoV-2 антитела.

Осјанење во добро здравје и иочийувајте ги преоракциите за превенција од инфекција со SARS-CoV-2!

Користена литература:

1. Bohn, Mary Kathryn, Loh, Tze Ping, Wang, Cheng-Bin, Mueller, Robert, Koch, David, Sethi, Sunil, Rawlinson, William D., Clementi, Massimo, Erasmus, Rajiv, Leportier, Marc, Grimmmer, Matthias, Yuen, KY, Mancini, Nicasio, Kwon, Gye Cheol, Menezes, Maria Elizabeth, Patru, Maria-Magdalena, Gramegna, Maurizio, Singh, Krishna, Najjar, Osama, Ferrari, Maurizio, Horvath, Andrea R., Lippi, Giuseppe, Adeli, Khosrow and and the IFCC Taskforce on COVID-19, . "IFCC Interim Guidelines on Serological Testing of Antibodies against SARS-CoV-2. *CCLM*. 2020; 58(12): 2001-8.
2. Plebani M, Padoan A, Fedeli U, Schievano E, Vecchiato E, Lippi G, et al. SARS-CoV-2 serosurvey in health care workers of the Veneto Region. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(12):2107-11.

АНГАЛ®

БРЗО ДЕЈСТВО

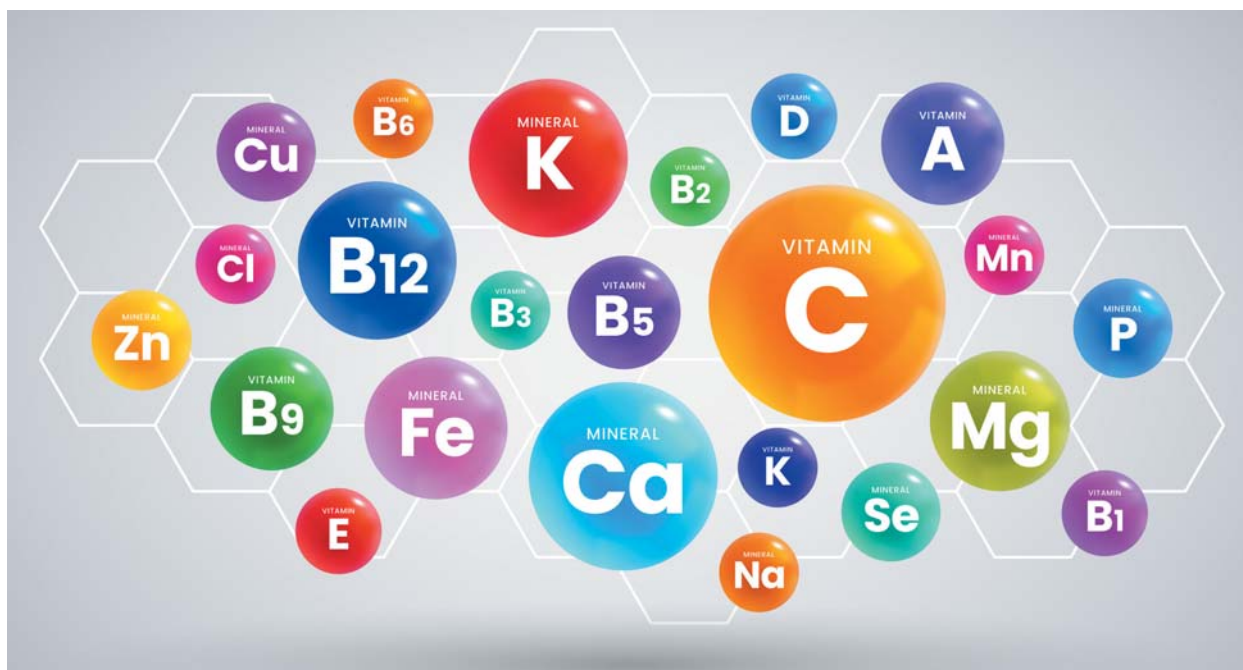
ПРИ БОЛКИ ВО ГРЛОТО



член на компанијата Sandoz

Лек Скопје ДООЕЛ
„Перо Наков“ 33, Скопје, Р. Македонија
тел. +389 2 2550 800 • факс +389 2 2551 485

Пред употреба внимателно прочитајте го упатството.
За индикациите, ризикот од употребата и несаканите ефекти
на лекот, консултирајте се со Вашиот лекар или фармацевт.



Имунактивни аспекти на определени микронутриенти кон ВИРУСНИТЕ ИНФЕКЦИИ

Михаил **Минов**, м-г фарм. спец. ЕУРО-ФАРМ

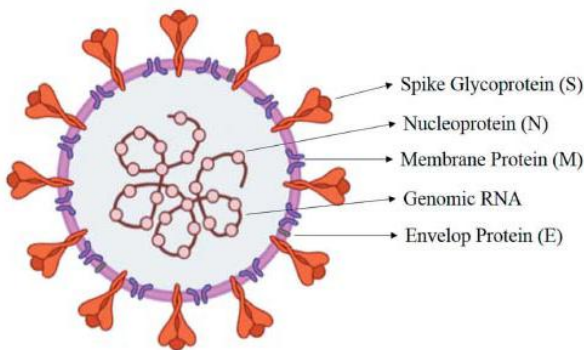
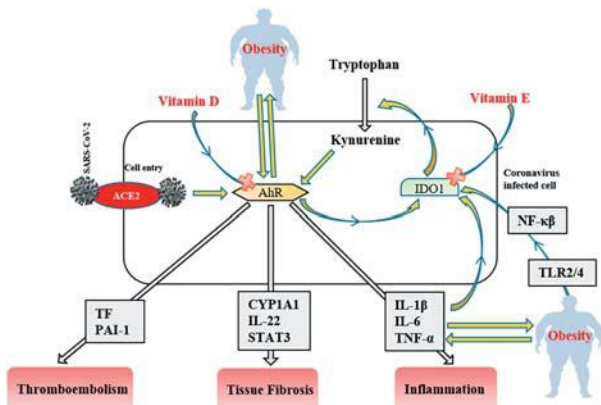
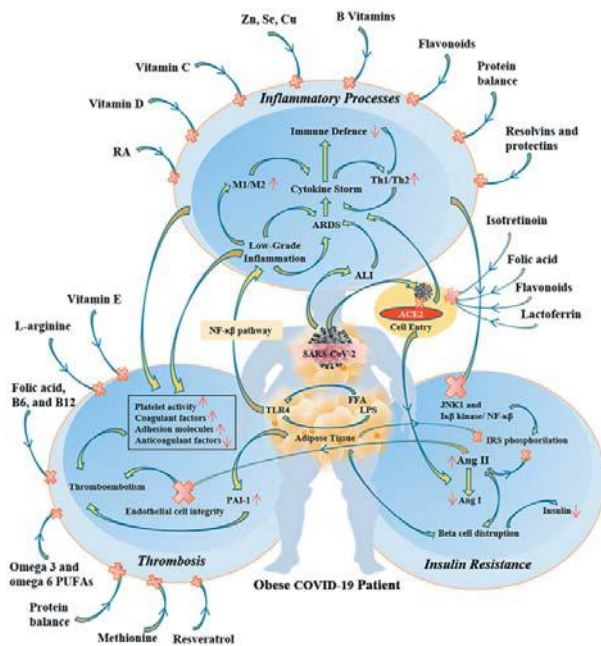
Важноста и неопходноста, како на макронутриентите така и на микронутриентите, е детално елаборирана и утврдена со многубројни докази од физиолошки, биохемиски, но и од патолошки истражувања. Микронутриентите, како што се витамините и минералите, се од особен интерес за истражувања, поради секојдневните откритија и докази за нивната улога за оптимално функционирање на човековиот организам, воопшто. Микронутриентите се тие кои можат да помогнат во справувањето на самиот организам, со многу нарушувања, ако се применат во определена, препорачана доза и во соодветен облик (сол). Урамнотезената исхрана, вклучувајќи соодветни количества од витамин Ц, А, Д, магнезиум, селен, цинк, како и неколку фитонутриенти, докажано можат да го подобрат имунитетот при вирусни респираторни инфекции (вклучително и ковид-19), како резултат на нивното функционирање како потенцијални антиинфламаторни агенси и антиоксиданси.

Ковид-19, како кратенка, дефинира високопренослива белодробна болест, предизвикана од коронавирус-2, со инкубационен период од инфицирање до манифестација на симптоми од 5,2 дена (опсег 1 до 14 дена). Спектарот на симптоми при ковид-19

инфекцијата е многу разнороден: од асимптоматски случаи, преку општи симптоми на настинка до сериозни респираторни нарушувања, секундарни инфекции, дисфункции на различни органи. Поради разнородноста на симптомите, неопходно е превенцијата да се одвива во насока на подобрување на сопствената имуна одбрана, односно внесувајќи различни и соодветни нутриенти и здрав начин на живот, да се оптимизира имуниот одговор, односно да се подигне имунитетот на организмот.

Макронутриентите вклучуваат јаглехидрати, масти и протеини и претставуваат основни извори на енергија за организмот. Несоодветниот баланс помеѓу протеините, мастите и шеќерите, во насока на внесување на големи количества заситени масти и рафинирани шеќери, придонесуваат за развој на дебелина и дијабетес - тип 2, со што последователно се зголемува ризикот од сериозни компликации од ковид-19 и зголемен морталитет. Ваквата неурамнотезеност на макронутриентите дејствува и на самиот имун одговор, односно го слабеа адаптивниот имунитет, може да е причина за хронични воспаленија и ова да резултира со компромитиран одбранбен механизам на организмот при напад од вируси.

Воспалителните процеси и адаптивниот имун систем се докажано посредувани од долголанчаните поли-незаситени масни киселини. **Омега-3**



и омега-6 полинезаситените масни киселини, во висок процент стимулираат антиинфламаторни реакции во организмот. Клиничките истражувања докажаа дека липидните медијатори, деривати на омега-3, ја ограничуваат репликацијата на вирусот на инфлуенца, а исто така поседуваат и антихепатитис Ц вирусна активност.

Во однос на **белковините**, имуно-модулаторни карактеристики се докажани за вкупниот внес на

протеини (треба да има поголемо внесување на протеини, особено кај инфективни пациенти), со особен аспект на внесување на аргинин, глутамин, таурин, како и аминокиселините што содржат сулфур. Препораката за дневен внес на протеини, кај критични инфективни пациенти е 1,3 грама протеини на килограм телесна тежина.

Микронутриентите, односно витамините, минералите и елементите во трагови, се од особено значење за одржување на индивидуалниот нутритивен статус, кој директно влијае врз сериозноста на манифестациите на симптомите при многубројни нарушувања, а особено при вирусни инфекции. Определени микронутриенти, како што се витамините А, Д, Е, Ц и витамините од Б-комплексот, како и селенот и цинкот, поради своите антиинфламаторни и антиоксидативни дејства се неопходни за висок потенцијал на имуно-компетентноста на организмот.

Витаминот Ц ја поддржува епителијалната бариерна функција против патогените, помага во одржувањето на клеточните функции поврзани со вродениот и стекнатиот имунитет, а дејствува и антиоксидативно. Дефицитот на витаминот Ц е документирано поврзан со пневмонија и со имуномодулирачки ефекти кај респираторните инфекции. Редовната примена на витаминот Ц го намалува ризикот од настинка, со истовремено дејство налик антихистаминик, во однос на прекумерната назална секреција, односно назална деконгестија, како и воспалени синуси. Клиничките студии ја потврдуваат важноста на витаминот Ц како кофактор, во имуниот одговор наспроти инфлуенца А вирусот, како и кон птичјиот коронавирус.

Вирусната инфекција ослободува реактивни кислородни радикали, кои го зголемуваат оксидативниот стрес. Дополнително, при респираторниот синцициски вирус ја намалува активноста на антиоксидантните ензими, со што се зголемуваат оксидативните оштетувања. И во двата случаи витаминот Ц е неопходен за организмот успешно да се справи со проблемите. Најновите истражувања докажуваат дека интравенската апликација на високи дози на витамин Ц од 10 до 20 грама, во интервал од 8 до 10 часа, значително го скратува времето поминато на интензивна нега, како и стапката на mortalitet, кај ковид-19 пациенти. Оралната суплементација со 1 грам витамин Ц го редуцира акутното воспалително оштетување на белодробие, кај пациенти кои биле на механичка вентилација. Максималната внесена дневна доза на витамин Ц, е 6 грама интравенски.

Липосолубилниот **витамин Д**, според своите карактеристики и дејства, дејствува како прохормон. Витаминот Д стимулира матурирање на имуните клетки и потенцијално супримира продукција на цитокини. Докажано е позитивното влијание на суплементацијата со витамин Д врз имуниот одговор, насочен против нападите од вирусите на грип, односно

коронавирусите. Неколку студии, публикувани во 2019 година, докажуваат дека статистички значаен процент од возрасната популација има недоволни серумски нивоа на витаминот Д. Субоптималните нивоа од серумски витамин Д се директно поврзани со зголемен ризик од различни вирусни инфекции. Неодамна публикуваните метаанализи го потврдуваат позитивниот ефект од суплентирањето со витамин Д кај пациенти со акутни респираторни инфекции, односно витаминот Д стимулира продукција на ТГФ-бета, без интерференција во продукцијата на антитела, односно доаѓа до поларизација на постојните лимфоцити. Витаминот Д ја превенира инфламацијата преку инхибирање на созревањето (матурацијата) на дендритските клетки, преку редуцирање на продукцијата на проинфламаторните цитокини (интерферон-гама, интерлеукин-1бета и тумор-некротис-фактор-алфа), со истовремено стимулирање на секрецијата на антиинфламаторниот интерлеукин-10. Неодамна е докажано дека макрофагите, моноцитите и респираторните епителијални клетки поседуваат рецептор за витаминот Д, и играат улога на помагачи во превенцијата и терапијата на респираторните вирусни инфекции. Резимирано, механизмот според кој витаминот Д го редуцира ризикот од вирусни инфекции е поделен на: потенцирање на вродениот имунитет (преку индукција на секреција на пептиди-антимикробно дејство), подобрување на клеточниот имунитет преку намалување на секрецијата на цитокините), подобрување на стекнатиот имунитет и можна физичка бариера (намалување на продукцијата на проинфламаторните цитокини Тх1, како што се интерферон-гама и тумор-некротис-фактор-алфа.

Витаминот Е, исто така липосолубилен витамин, со подеднакво антиоксидативно дејство како и витаминот Ц, игра витална улога во процесот на редуција на оксидативниот стрес, преку врзување за слободните кислородни радикали (поседува еден од највисоките афинитети за врзување со истите, што го карактеризира како најпотентен антиоксиданс). Суплентацијата со витамин Е ќе резултира со нормализирање (оптимизирање) на секрецијата и



активноста на хепаталните ензими, со истовремено негативизирање на вирусната нуклеинска киселина (потврдено кај пациенти со хепатит Б).

Витаминот А се означува уште и како антиинфективен витамин кој е одговорен за активирање на неколку одбранбени механизми во организмот. Имуноактивните функции на витаминот А се однесуваат на зголемување на секрецијата на кератини и муцини, продукција на антитела, апоптоза на клетки, експресија на цитокини, лимфопоеза и подобрување на функцијата на неутрофилите, моноцитите, макрофагите, клетките природни-убијци, Б и Т-клетките. Суплентацијата со витамин А е особено неопходна при вирусни инфекции, како што се сипаниците, вирусниот бронхит, инфлуенца, респираторен синцициски вирус, но и кај пациенти со ХИВ.

Витамините од К групата (К1 и К2) се подеднакво значајни, особено кај пациентите со ковид-19. Особено значаен е **витаминот К2**, кој е одговорен за депонирањето на калциумот во коските, односно мигрирањето на калциумот надвор од коските. Дефицитот од витаминот К2 ќе овозможи поголема концентрација на калциумот, во циркулацијата и при компромитиран систем за коагулација, односно несоодветна активност на тромбоцитите (при ковид-19) ќе се зголеми ризикот од формирање на атеросклеротични плаки, односно ќе се зголеми ризикот од можен инфаркт и/или инсулт). Поради тоа, неопходно е превентивно суплентирање со витаминот К2.

Витамините од **Б-комплексот** се од особено значење, првенствено поради нивното влијание врз интестиналната имуна регулација, односно влијаат врз бариерната функција на дигестивниот систем. Имајќи предвид дека над 70% од имунокомпетентните клетки се секретираат од дигестивниот систем, јасно е значењето на сите витамини од Б-комплексот при вирусни и бактериски инфекции, вклучително и при ковид-19. Дефицитот од **фолна киселина**, ќе резултира со атрофија на тимусот и слезината

Jamieson™

NATURAL SOURCES

Since 1922



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;





(вклучително и секрецијата на имуни клетки од овие органи); дефицитот од **Б12** ќе резултира со намалена фагоцитна и бактерицидна активност на неутрофилите; дефицитот на **Б6** ќе резултира со ниска плазма концентрација на Т-лимфоцити; фолната киселина, **Б12** и **Б6** ја поддржуваат активноста на клетките природни-убијци, како и на ЦД8-цитотоксичните-Т-лимфоцити, ефекти неопходни за успешно менаџирање на инфекција од кој било вирус.

Магнезиум како микронутритивен минерал е популарен во насока на регулирање на активноста на мускулните и нервните клетки. Но, магнезиумот е клучен минерал и за оптимален имун систем. Имено, доволни количества на магнезиум се неопходни за продукција на имуноглобулини, адхезија кон имуните клетки, антитело зависна цитолиза, врзување со имуноглобулин М (ИгМ) лимфоцитите, одговор на макрофагите кон лимфокините. Суплементацијата со магнезиум ќе резултира со оптимизирање на нивото на адрено-кортикотропниот хормон (АЦТХ), водејќи кон редукција на нивоата на интерлеукин-6 и на кортизолот, што е дополнување во превенцијата од ковид-19-асоцирана пневмонија. Дополнително, оптималното ниво на магнезиум ќе резултира со оптимизирање на нивото на активната форма на витаминот Д, што е логичен заклучок, знаејќи ја поврзаноста на активностите на магнезиумот и на витаминот Д. Ниската плазма-концентрација на магнезиумот се доведува со зголемена

чувствителност од инфицирање со Епштај-Бар вирусот (а ова се претпоставува дека е идентично и со САРС-КОВ-2 вирусот). Добро е познат позитивниот ефект од суплементирањето со магнезиум врз проблемите од аспект на ментално здравје (стрес, несоница, анксиозност).

Селен е есенцијален микроелемент кој мора да се внесува секојдневно во организмот. Неопходен е како градивен елемент во селено-протеинските ензими, од типот на тиоредоксин-редуктази и глутатион-пероксидази. Дефицитот од селен се поврзува со зголемена патогеност (вирулентност) и зголемен ризик од морталитет при неколку вирусни инфекции, односно општо заслабнат имун одговор, а дополнително дефицитот од селен резултира со намалување на когнитивните активности. Дефицитот од селен ќе резултира со зголемен оксидативен стрес во организмот со истовремено модифицирање на вирусниот геном (односно кај бенигните соеви на вируси, при недостаток на селен, доаѓа до менување-мутација на РНК, со што истиот тој бенигнен сој на вирус, може да мутира во исклучително вирулентен сој од истиот вирус). Суплементирањето со селен ќе резултира со нормализирање на нивото на селен во организмот што подразбира нормализирање на активноста на селенопротеините кои се одговорни за соодветен имун одговор.

Цинкот е есенцијален минерал за оптимален имун одговор на организмот, неопходен како



кофактор во многу ензими, како и кај нуклеинските киселини. Цинкот е вклучен и во процесите на воспаление (инфламација), клеточно-посредуван имунитет, како и отстранувањето на патогените од страна на неутрофилите. Дефицитот од цинк е поврзан со намален имун одговор, односно клиничката слика на вирусните заболувања (вклучително и херпес симплекс, херпес зостер, сипаници, хепатитис Ц, вируси на грип и настинка) е значително посериозна. Суплементирањето со цинк, е од особено значење за соодветен имун одговор на организмот, со истовремено блокирање на репликацијата на вирусниот наследен материјал, а дополнето со антиинфламаторното дејство на цинкот. Цинкот не само што ќе ја ублажи клиничката слика кај пациентите со ковид-19 (дија-реја, инфекција на долен респираторен тракт) туку ќе дејствуваат блокирачки и на самиот вирус.

Бакар е елемент кој има витална улога во имуниот одговор, преку развојот и диференцијацијата на имуните клетки. При доволни плазма концентрации на бакар, се формираат соодветни хелати, кои покажуваат антивирусна активност, така што ја опструираат репликацијата на вирусните нуклеински киселини (случај со хуманиот инфлуенца вирус). Дополнително, бакарот е клучен за соодветна синтеза и секреција на неутрофилите, моноцитите и макрофагите. Дефицитот од бакар ќе резултира со намалена лимфоцитна пролиферација, како и продукција на интерлеукин-2.

Постојат многубројни студии кои ја истакнуваат важноста на **железото** за имуниот систем. Дефицитот од железо ќе резултира со атрофија на тимусната жлезда, редуцирајќи ја продукцијата на Т-лимфоцитите, што ќе предизвика видеоизменување на респираторната слузокожа (станува почувствителна кон инфективни агенси). За 50 до 60% е намалена Т-лимфоцитната пролиферација при дефицит на железо. Секако дека треба да се земе предвид и

улогата на железото во формирањето на хемоглобинот, што е значајно за оксигенација на целиот организам. За правилна синтеза на хемоглобин е неопходен и **витаминот Б12**. Дефицитот од железо и/или од витамин Б12, ќе резултираат со ризик од анемија (од кој било тип), што го зголемува ризикот од инфективни заболувања, односно знаците на клиничката слика ќе бидат посериозни.

Добро избалансираната исхрана, во прв ред богатата со свеж, суров зеленчук (особено зеленчуци со зелена боја), доволен внес на протеини, намален (или ограничен) внес на јаглехидрати (особено сахароза), како и масти (особено транс масти), ќе овозможат добар нутритивен статус кај секој човек. Доколку интервенциите во исхраната се не применливи, потребно е перорално суплементирање со препарати со соодветна концентрација на микронутриентите.

Користена литература:

- WHO, WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020, <https://www.Who.Int/ Dg/Speeches/Detail/Who-Director-General-s-Opening-Remarksat-the-Media-Briefing-on-Covid-19%2D%2D-11-March-2020>
- Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 105951:105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>
- Sahin E, Orhan C, Uckun FM and Sahin K (2020) Clinical Impact Potential of Supplemental Nutrients as Adjuncts of Therapy in High-Risk COVID-19 for Obese Patients. *Front. Nutr.* 7:580504. doi: 10.3389/fnut.2020.58050
- Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;3:e000085. doi:10.1136/ bmjnp-2020-000085

5 ЗА ИМУНИТЕТ!



ПРИРОДНА ПОМОШ ЗА ИМУНОЛОШКИОТ СИСТЕМ



Природен
Имуноглукаун®,
витамин Ц и цинк



За деца и
возрасни



Клинички
докажана
ефикасност

Pro Beta Glukan® 1275mg

ДАЛИ ИМАТЕ...?

Пад на имунитетот?

Хроничен замор и исцрпеност?

Лоши прехранбени навики?

**ЗАСИЛЕТЕ ГО
СВОЈОТ ИМУНИТЕТ
НА ПРИРОДЕН
НАЧИН СО**



PharmaS

PharmaS Лекови доел, Бул. 8-ми Септември 2/2-4/3, 1000 Скопје Р. Македонија
| Т:+389 2 2550 350 | Ф:+389 2 2550 351 | www.betaglukan.hr

НОВ
ИНОВАТИВЕН
СИНБИОТИК

PharmaS
PROBalans®

Ваш пробиотски партнер
при антибиотската терапија
и летните патувања!

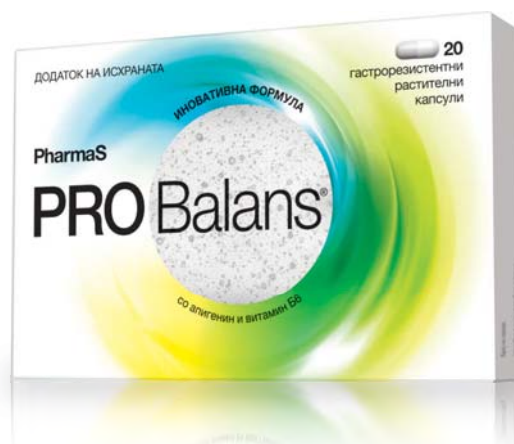
БРЗО
ДЕЈСТВО

www.probalans.mk

Иновативен пробиотик од најнова генерација

Единствена комбинација на: Пробиотици + Пребиотици + Цинк + Б6 + Нане + Камилица

- Ги ублажува воспалителните болести на цревата
- Го урамнотежува метаболизмот
- Го зајакнува имунитетот
- Делува смирувачки
- Пробиотиците се заштитени со желудечно отпорна капсула



PharmaS®

PharmaS Лекови доел, Бул. 8-ми Септември 2/2-4/3, 1000 Скопје Р. Македонија | Т:+389 2 2550 350 | Ф:+389 2 2550 351 | www.pharmas.mk

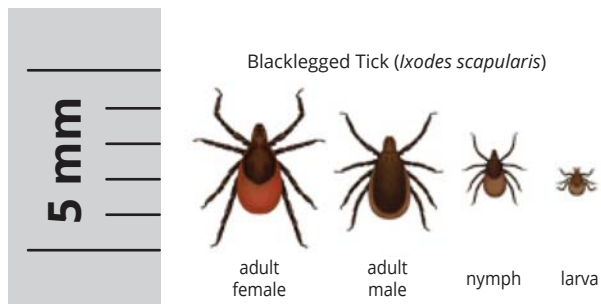


ЛАЈМСКА БОЛЕСТ

Др. сци фарм. Стевче **Ацевски**

Лајмската болест е векторски пренесувана зооноза, предизвикана од бактериите од видот *Borrelia* sp. и тоа најчесто *Borrelia burgdorferi*, а поретко *Borrelia mayonii*. Бактериите најчесто се пренесуваат преку каснување од крлеж *Ixodes*. Два типа на крлежи се одговорни за пренесување на лајмска болест кај луѓето, крлеж со црни нозе (*Ixodes scapularis*) и западен крлеж со црни нозе (*Ixodes pacificus*).¹ Речиси сите цицачи можат да развијат лајмска болест, но не можат да ја пренесат на човекот, а исто така оваа болест многу ретко може да се пренесе од човек на човек. Вошки, муви и комарци не можат да ја пренесат бактеријата, единствени преносители се крлежите.

Крлежите не се движат и не можат да скокнат кон човекот, тие се држат цврсто со задниот пар на нозе на листовите или тревата, а со предниот пар на нозе се закачуваат на домаќинот. Ако домаќинот брзо пројде низ трева каде што има крлежи, тогаш крлежот се закачува на домаќинот. Крлежите главно живеат две години, притоа поминувајќи ги фазите на јајце, ларва, млад крлеж и возрасен крлеж.²

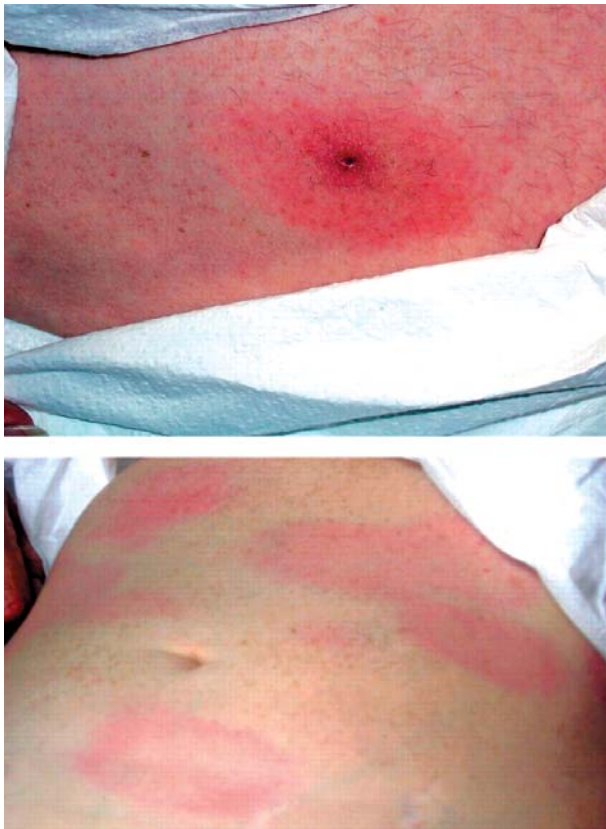


Слика 1. *Ixodes scapularis* во четирите фази од развој

Во секоја од овие фази, крлежот има потреба од домаќин, од кој ќе се храни со крвен оброк за да преживее. При консултаци на пациентите како да ги идентификуваат крлежите, треба да се напомене дека *Ixodes* крлежите се многу помали отколку крлежите кои се наоѓаат на кучињата. Крлежите кои се во фаза на ларва или млад крлеж се големи само неколку милиметри во дијаметар, додека возрасните крлежи се поголеми. Потребни се околу 36 часа по каснувањето од крлеж, спирохетите да мигрираат од крлежот во плувачните жлезди. Инфекцијата може да биде пренесена по каснување најчесто 36 – 48 часа, иако минимално време може да биде и до 24 часа.³

Историјат на лајмската болест

Првично на почетокот на 20 век било документирано црвенило познато како Erythema migrans (EM) кое се појавува на местото на каснување, но и се шири, па во 1940 ова црвенило се поврза со системска болест, која настанува од спирохети од бактерии кои се забележани на кожните лезии на местото на појава на црвенилото. Потоа беше забележано дека пеницилин може да се користи успешно за третман на ова заболување. Понатамошните истражувања на клиничките симптоми и демографски податоци покажаа дека децата страдаат од иста болест која најверојатно е пренесена од крлеж. Во 1977 ова заболување беше одбележано како лајмска болест, а во 1982 истражувачите ги открија спирохетите поврзани со оваа болест, кои потекнуваат од *Borrelia burgdorferi*. Во 1991 година лајмската болест беше класифицирана како болест од страна на Центарот за контрола на болести (CDC).⁴



Слика 2. Илустративен приказ на *Erythema migrans* (ЕМ)

Епидемиолошки податоци, ризик фактори и економско влијание на Лајмска болест

Лајмската болест е најчесто болест предизвикана од векторски трансфер, и шеста пријавена причина за инфективни заболувања, во САД со проценети околу 300.000 пациенти годишно, а во 2017 година 42.743 пациенти, што е за 17% повеќе одколку во 2016 година. Зголемувањето на бројот на пациенти со лајмска болест се должи на неколку фактори: климатските промени, зголемениот вегетациски фонд, намалениот шумски фонд, промени во животните навики и слично. Лајмската болест може да ги зафати и двата пола подеднакво и мажи и жени, а најголем број на пациенти се во возрасните категории.

Деца од 5 до 14 години

Возрасни од 55 до 70 години

Просторните фактори со зголемена шумска и тревна флора, ненаселени пространства, градини, домашни миленичиња, рекреативни активности како пешачење, оф-роад велосипедизам, јавање коњи, како и други активности кои се одвиваат во градината. Зголемен број на каснувања од крлежи се забележани кај сопственици на домашни миленичиња.

Најмногу пациенти со лајмска болест целосно здравуваат по дијагноза и третман на лајмска болест,

но не третираниите пациенти може да развијат и останати заболувања како на пример: артритис, кардитис, невролошки и окуларни манифестации. Зголемувањето на бројот на случаи поврзани со лајмска болест, го оптоварува годишниот трошок на здравствениот буџет на САД за околу 1,3 милијарди долари годишно. Крлежите може да предизвикаат и други заболувања, како енцефалитис, гранулоцитна анаплазмоза, како поединечни или како коинфекции, како и алергиски реакции на плунката од крлежот.

Знаци и симптоми на лајмска болест

Знаците и симптомите на лајмската болест, се развиваат како се одвива текот на болеста. Во многу случаи се нетипични, правејќи го дијагностицирањето потешко. Има три фази на лајмска болест: рано локализирана болест, рано дисеминирана болест и доцна болест. Еритематозата е првиот забележливиот знак на лајмската болест и е бавноширечка кожна манифестација, а се јавува кај 60% од случаите. Се покажува за период од 1 до 4 недели после каснувањето, и може да трае до неколку недели. Чешањето најчесто има карактеристична манифестација, како око на бик, најчесто црвен круг околу чист прстен со црвен центар. Чешањето не е болно, не се појавуваат повреди, ниту првутање, а може да се јави на разни места од телото. Пациенти кај кои не се забележува еритематоза многу потешко се дијагностицираат, посебно доколку не може да се утврди историјат на каснување од крлеж. Но забележливо е дека 50 – 70 % од пациентите наведуваат епидемиолошки податок каснување од крлеж. Еритематоза која е придружена со интензивно воспаление и системско ширење на патогенот, е многу почеста кај пациентите во САД отколку кај пациентите во Европа, а тоа е најверојатно заради фактот дека различни видови на *Borrelia* се среќаваат на двата континенти.

Рано локализирана лајмска болест има симптоми слични на грип, вклучувајќи треска и отоци, главоболки, болки во мускулите, мијалгија и отоци во лимфните јазли. Како прогредира болеста симптомите може да вклучуваат главоболка, треска, конјуктивитис, кардитис, како и невролошки манифестации, како на пр. менингитис и парализа на крањалниот нерв. Во подоцнежната фаза на болеста, неколку месеци по каснувањето, кај пациентите во САД, забележлива е појава на артритис на големите зглобови, особено на коленото, додека кај пациентите во Европа, невролошките манифестации се почести во подоцнежната фаза на болеста.

Дијагноза на лајмска болест

При проценка за лајмска болест, здравствениот работник треба да ја земе предвид веројатноста пациентот да бил изложен на каснување од крлеж. Ако

НОВО

ДОДАТОК ВО
ИСХРАНАТА

MULTI
ESSENCE

13 ВИТАМИНИ
+
10 МИНЕРАЛИ
+
ЛУТЕИН

13 ВИТАМИНИ
+
11 МИНЕРАЛИ
+
ЛУТЕИН

50+



СО ПРИЈАТЕН
ВКУС НА ЈАГОДА,
БРУСНИЦА И
НА ВАНИЛА

30 ТРИСЛОЈНИ ТАБЛЕТИ
ЗА ОПТИМАЛНА
ЕФИКАСНОСТ

ВИТАМИНИ И МИНЕРАЛИ ЗА ВОЗРАСНИ

Комбинација на **витамины**,
минерали и **лутеин** за секојдневно
надополнување на редовната исхрана.

АЛКАЛОИД
СКОПЈЕ

Здравјето е пред сè

Табела 1. Инциденца, број на случаи на 100.000 жители, просечен број на случаи и преваленца на антитела во различни држави од Европа

Држава	Инциденца на 100.000 жители	Просечен број на случаи годишно	Преваленца на антитела во крв
Австрија	300	14 – 24 000	1997: Генер.попул. 7,7%
Белгија	-	500	-
Босна	ЛБ е распространета	-	-
Бугарија	55	3500	-
Хрватска	-	> 200 (ЛБ нема во јужните делови)	-
Чешка	27 – 35	3500	-
Данска	0,8	< 50	-
Естонија	30 – 40	< 500	1997: Ризична попул. 2,7%
Финска	12,7	< 700	1995: Ризична попул. 16,9%
Франција	16,5 40 (Јужен Бери)	7 – 10 000	1997: Ризична попул. 15,2%
Германија	25 111 (Вуртцбург)	15 – 20 000	1997: Генер.попул. 5,6%
Грција	-	-	1997: Генер.попул. 1 – 3% 2000: Млади 3,3%
Унгарија	Неуроборелиоза 2.9 (Баранија)	-	No data
Исланд	<i>B. garinii</i> присутно во <i>I. uriae</i>		
Ирска	0,6	< 50	1998: Генер.попул. 3,4%
Италија	~17 (Лигурија)	< 20 (Централна Италија)	1997: Генер.попул. 1,5 – 10% 1998: Ризична попул. 27%
Латвија	15,6	< 400	-
Литванија	25 – 35	< 1300	1994: Генер.попул. 4 – 32%
Луксембург	LB is prevalent		
Малта	Несигурност дали патогенот е ендемски или не		
Холандија	43	6500	1993: Ризична попул. 28%; 1997: Генер.попул. 9% 2001: Ризична попул. 15%
Норвешка	2,8	124	-
Полска	4,8 32,2 (Провинција Подласие)	-	1995: Ризична област 49,7% 1999: Генер.попул. 33%; Ризична попул. 48% Провинција Подласие: 1995: 39%; 2000: 4%
Португалија	<i>Borrelia</i> распространета во крелжите		
Романија	-	-	1999: Генер.попул. 4 – 8%; Ризична попул. 9,3 – 31,7%
Србија	ЛБ е распространета	-	-
Словачка	-	1000	2001: Генер.попул. 5,4%; Ризична попул. 16,8%
Словениа	155	> 2000	Деца 12,6%
Шпанија	9,8 (La Rioja)	26 (La Rioja)	-
Шведска	80 (Јгр)	10 000 (Јгр)	1992: Генер.попул. 7% 1995: Генер.попул. 34% (Јгр)
Швајцарија	30,4	2000	-
Велика Британија	Пред 1992: 0,06 После 1996: 0,3	> 2000	1998: Ризична попул. 0,2% 2000: Ризична област 5 – 17%

Elisabet Lindgren and Thomas G.T. Jaenson Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures, World Health Organization 2006

епидемиолошката веројатност за лајмска болест надминува 80 %, тогаш не се потребни лабораториски тестирања и може да се започне со третманот веднаш. Лабораториски тестирања може да се прават доколку не се сигурни епидемиолошките податоци. Лабораториските испитувања се одвиваат во два чекора, во првиот со сензимски имунолошки тест или со имунофлуоресцентно испитување, од иста крв се утврдува присуство на антитела за *Borrelia*, а се врши утврдување на постоењето на имуноглобулин А и имуноглобулин М. Ако овој тест е негативен тогаш нема потреба од извршување на натамошни тестирања, доколку е позитивен тогаш со електрофореза се врши протеински имуноблот тест. Првите тестирања се сензитивни, но не толку специфични, додека второто тестирање е значително поспецифично за лајмска болест. За позитивен се смета доколку двата теста се позитивни, со напомена дека може да се забележат лажно позитивни и лажно негативни резултати од тестирањето. Антитела може да постојат во организмот и месеци после заболувањето, па тешко е да се подвои активна од мината инфекција. Свкупен лажно позитивен тест за лајмска болест, се проценува на околу 5 % од испитуваните.⁵

Менаџмент на третманот на лајмска болест

Сеуште нема развиена вакцина за лајмска болест, затоа обработка на каснувањето од крлеж и хемопрофилакса е најзначаен сегмент во менаџирањето на лајмската болест. Доколку се манифестираат знаци и симптоми на инфекција, потребен е третман со антибиотици.

Крлежите живеат во високи треви, грмушки или шумски подрачја, како и на животни кои се активни

за време на топлите месеци, иако каснување од крлеж може да се забележи речиси во секој период од годината. При консултации на пациенти како да се спречат каснувања од крлежи, фармацевтите треба да споделат и совети и за превенција на појава на крлежи и кај домашните миленичиња, како и да се преземат превентивни мерки за спречување на појава на крлежи во дворовите.

Како да се отстрани крлежот правилно

При отстранување на крлежот, внимателно отстранете го телото, без да остане дел прикачен на домаќинот, како и внимавајте да не се ослободи дополнително слуз или да не се наруши стомачната целина на крлежот, со што би се ослободила течност на и околу местото на каснување.

Антибиотска профилакса

Во реони каде што каснувањето од крлеж е често, ризикот за инфекција после каснување може да биде помеѓу 10 % и 25 %. Антибиотска профилакса треба да биде дадена на пациентите во рок од 72 часа, после отстранувањето на крлежот, кај ризичните каснувања, но не и кај нискоризичните каснувања. Високо ризични каснувања се од одредени типови на крлежи и доколку крлежот е закачен повеќе од 36 часа. Бидејќи 36 часа се потребни за спирохетите да се префрлат од стомачната течност во слузта кај устата на крлежот, кај каснувања кај кои целосно е отстранет крлежот без да се наруши стомачниот дел не е потребно да се даде антибиотска профилакса.⁶

Единечна доза од 200 mg доксициклин за возрасни или 4,4 mg/kg, до максимум 200 mg за деца,

Табела 2. На што да се внимава при отстранување на крлеж

ДА	НЕ
<ul style="list-style-type: none"> ● Користете инструмент за отстранување на крлежи, или ножички со заоблен врв, парче ткаенина или забен конец, ● Пред употреба добро прочистете ги со антисептик. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Немојте да го притискате телото на крлежот, бидејќи може да се одвојат телото од главата, оставајќи ја главата внатре во кожата.
<ul style="list-style-type: none"> ● При користење на ножици, фатете го крлежот кај главата или устата и повлечете го без вртење. ● Доколку користите ткаенина или дентален конец, заврзете го крлежот околу устата наблиску што можете до кожата и повлечете го без да го вртите. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Немојте да го вадите крлежот со нокти, бидејќи инфекцијата може да настане преку било кој оштетен дел од кожата.
<ul style="list-style-type: none"> ● Исчистете го со антисептик местото на каснување и инструментот после отстранувањето. ● Крлежот ставете го во кесенце или пластичен контејнер, за да можете да го покажете на лекар подоцна. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Немојте да го згмечете стомакот на крлежот, бидејќи може стомачната течност да се излие врз раната.
<ul style="list-style-type: none"> ● Темелно измијте ги рацете. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Немојте да користите хемиски средства за да го убиете крлежот, бидејќи така може да се забрза процесот на ослободување на слуз и со тоа да се забрза инфекцијата.

над 9-годишна возраст е вообичаена препорака. Доксициклин е контраиндициран кај деца под 9 години, како и кај бремени жени заради таложее во забите и појава на темни дамки, ситуации кои се многу почести со тетрациклините отколку со доксициклиноот.⁷

Третман на лајмска болест

Повеќето пациенти со лајмска болест брзо и целосно оздравуваат со соодветен антибиотски третман. Изборот на антибиотик, начинот на администрација и времетраењето на антибиотскиот третман зависи од клиничките манифестации, стадиумот на болеста, како и присуство на други придружни болести или алергиска реакција. Асоцијацијата на Инфектолози на Америка (IDSA), Американската академија за неврологија (AAN) и Американскиот колеџ за ревматологија (ACR) подготвија и објавија заеднички Водич за третман на лајмска болест, кој е објавен 2019 година, во кој „описување на објективни знаци и симптоми на инфекција, како и превенција

на релајс на инфекција или компликација од инфекција“ е главна цел на третманот.⁸

Borrelia burgdorferi е осетлива на повеќе антибиотици, вклучувајќи и доксициклин, пеницилин, амоксицилин, цефуроксим, цефтриаксон и азитромицин. Орална терапија е препорачлива пред интравенска заради полесна администрација и подносливост. Кај рано дијагностицирана лајмска болест поврзана со еритем, водичот препорачува прво линиска употреба на доксициклин, амоксицилин, цефуроксим или феноксиметилпеницилин, додека азитромицин како втора линија на третман кај пациенти кои не ги поднесуваат или кај кои се контраиндицирани прволиниските агенси. Кај деца до 9 годишна возраст и кај бремени и доилки, кај кои доксициклин е контраиндициран, препорачливо е да се употребува амоксицилин или цефуроксим аксетил. Кај пациенти со невролошки манифестации може да се аплицираат интравенозни антибиотици: пеницилин Г, цефтриаксон или цефотаксим, како и доксициклин кога не е контраиндициран.

Табела 3. Препорачан антибиотски третман за пациенти со лајмска болест

	Лек	Доза за возрасен	Педијатриска доза	Индикации
Прва линија орален третман	Доксициклин	100 mg на 12 часа или 200 mg еднаш дневно	4.4 mg/kg дневно поделено на две дози, до максимум 100 mg про-доза	Еритематоза (10 дена) Невролошки манифестации (14 – 21 ден) Кардитис (14 дена) Артритис (28 дена)
	Амоксициклин	500 mg на 8 часа	50 mg/kg дневно поделено на три дози, до максимум 500 mg про доза	Еритематоза (14 дена) Кардитис (14 дена) Артритис (28 дена)
	Цефуроксим	500 mg на 12 часа	30 mg/kg дневно поделено на две дози, до максимум 500 g про доза	Еритематоза (14 дена) Кардитис (14 дена)
	Феноксиметил пеницилин	500 mg на секои 6 часа или 1 g на 8 часа	50 – 100 mg/kg дневно поделено на две дози, до максимум 500 g про доза	Еритематоза (14 дена) Кардитис (14 дена)
Втора линија орален третман	Азитромицин	500 mg еднаш на ден	10 mg/kg дневно, до максимум 500 mg дневно	Еритематоза (7 дена)
Интравенска терапија прва линија	Цефтриаксон	2.000 mg еднаш на ден	50 – 75 mg/kg дневно, до максимум 2,000 mg про доза	Невролошки манифестации (14 – 21 ден) Кардитис (14 дена) Артритис (14 дена)
	Цефотаксим	2.000 mg на 8 часа	150 – 200 mg/kg дневно поделено на 3 - 4 дози, до максимум 6,000 mg дневно	Невролошки манифестации (14 – 21 ден)
Интравенска терапија втора линија	Пеницилин Г	18 – 24 милиони интернационални единици на секои 6 часа	200,000 – 400,000 интернационални единици /kg дневно поделено на секои 4 часа (максимум 18 – 24 милиони интернационални единици дневно)	Невролошки манифестации (14 – 21 ден)

Gary P. Wormser, Raymond J. Dattwyler, et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, IDSA. <https://academic.oup.com/cid/article/43/9/1089/422463>, Accessed May 27.2020



Кај пациенти кои ќе развијат артритис, предизвикан како последица на лајмска болест, орален внес на антибиотици се препорачува во траење од 28 дена. Ако нема соодветен одговор, а е останат оток на зглобовите, се препорачува ретретман со антибиотик. Додека кај пациенти кои воопшто немаат одговор на иницијалната терапија, препорачана е интравенска употреба на цефтриаксон. Пациенти кои немаат одговор на ниеден антибиотски третман се класифицираат како пост антибиотски артритис од лајмска болест и се препорачува да се препратат кај ревматолог, каде може да добијат третман со нестероидни антиинфламаторни лекови, интраартикуларни кортикостероиди, модифицирачки антиревматски лекови, биолошки модификатори или синовектомија, во зависност од симптомите.

Пациенти кои ќе развијат кардитис како последица на лајмска болест треба да примаат антибиотска терапија од 14 до 21 ден. Оние кои имаат значително пролонгирање на ПР интервалот, аритмии, или клиничка манифестација на миоперикардитис, како и симптоми на лева вентрикула треба да бидат хоспитализирани и следени внимателно. Интравенски цефтриаксон треба да се започне до постигнување на докази за подобрување, по кое може да се промени терапијата со орален антибиотик. Пациенти со кардитис кои не треба да се хоспитализираат можат да бидат третирани со орален антибиотик доксициклин, амоксициклин, цефуруксим или азитромицин.

Улога на фармацевтот во менаџирање на лајмската болест

Фармацевтите и другите здравствени работници треба да бидат запознаени со клиничките симптоми и препорачаниот активности за дијагностицирање и третман на лајмска болест. Треба да бидат внимателни со пациентите кои имаат Erythema migrans

(ЕМ) за време на летниот период и пациенти со симптоми слични на грип, во сезона кога сезонскиот грип не е честа патологија. Таквите пациенти треба да бидат советувани, што е можно побрзо да побараат медицинска помош.

Дополнително фармацевтите може да советуваат како да се избегнуваат крлежи и да се спречат каснувања од крлежи, како да се проверува дали има крлеж во околината или на домашното милениче, како безбедно да се отстрани крлежот, како и да делат совети за пациентите кои се терапевтските опции при појава на лајмска болест.

Користена литература

- 1 <https://www.cdc.gov/lyme/index.html>, Accessed May 27.2020
- 2 https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blacklegged_Tick_Ixodes_scapularis.png, Accessed May 27.2020
- 3 <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/diagnosis-and-treatment-of-lyme-disease>, Accessed May 27.2020
- 4 <https://www.who.int/ith/diseases/lyme/en/>, Accessed May 29.2020
- 5 <https://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/arthritis-lyme-disease>, Accessed May 29.2020
- 6 Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. 1996. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995
- 7 Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001; 345:79-84.
- 8 <https://www.idsociety.org/public-health/lyme-disease/lyme-disease/>, Accessed May 29.2020

ISOMAR®

ДИШЕТЕ СЛОБОДНО!



Sinuxin®

Идеален при СИЛУЗИТ
кој се карактеризира со:

- ➔ ЛИЦЕВА БОЛКА
- ➔ НАЗАЛНА ОПСТРУКЦИЈА
- ➔ НАЗАЛНА ПУРУЛЕНТНА СЕКРЕЦИЈА
- ➔ ГЛАВОБОЛКА



16 вреќички (пакетчиња)
со вкус на манго



Увозник за РМ: ЕУРО-ФАРМ доел
ул. Антон Попов 5, Скопје;
тел. 02/32-12-700; факс 02/32-14-292;

ФИКСНИ КОМБИНАЦИИ ЗА ТРЕТМАН НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС



Д-р Гоце К. Христов,
супспецијалист дијабетолог
ЈЗУ Општа болница Струмица

Дијабетесот како и многу други хронични заболувања претставува предизвик за терапија, особено имајќи ја предвид прогресивната природа на ова заболување. Честопати пациентите со дијабетес се дијагностицираат доцна, па уште при поставување на дијагнозата, заради високите иницијални гликемиски вредности, монотерапијата се смета дека не е доволна за третман. Упатствата за третман на дијабетесот препорачуваат употреба на комбинирана двојна терапија доколку вредноста на гликозилираниот хемоглобин HbA1c е 1,5 % (12,5 mmol/mol) над целната вредност¹. За најголемиот дел пациенти општоприфатена целна вредност HbA1c е 7%. Кај пациентите кои иницијално се поставуваат на монотерапија (најчесто тоа е метформин) понатаму во текот на болеста оваа терапија станува недоволна и има потреба за вклучување на втор, а понатаму и трет антихипергликемичен агенс. Со прогресијата на болеста во одредена фаза пациентите имаат потреба од вклучување и на инјектибилна терапија (со GLP-1 рецептор агонист и/или инсулинска терапија). Терапијата со

GLP-1 рецептор-агонист може да биде иницирана и многу порано, независно од висината на HbA1c бидејќи некои претставници од оваа група на лекови имаат докажан кардиопротективен бенефит, односно го намалуваат ризикот за големи кардиоваскуларни настани (кардиоваскуларна смрт, нефатален мозочен удар, нефатален миокарден инфаркт).^{1,2} Дијабетесот во најголем број случаи е проследен со коморбидитети, од кои најчести се хипертензија и хиперлипидемија, кои е неопходно да бидат медикаментозно третирани со антихипертензивна терапија и/или антихиперлипемична терапија. Антихипертензивниот третман најчесто исто така се состои од комбинација на неколку лекови. Сето ова ја усложнува терапијата кај лицата со дијабетес, кои неретко пијат и по цела шака лекови дневно. Ваквата полифармација може да биде сериозен предизвик поради несоодветната комплијанса и адхеренција, а во крајна мера и перзистенција на пациентите во однос на пропишаната терапија, особено земајќи го предвид фактот дека најголемиот дел на пациенти со дијабетес мелитус тип 2 се возрасни пациенти.

Фиксните дозни комбинации (ФДК) на лекови се една олеснителна можност за терапија кај лицата со хронични болести, како што е дијабетесот. Притоа, пациентот ја редуцира фреквенцијата на земање на

лекови, терапискиот режим му е поедноставен, има поголема адхеренција и подобра долгорочна гликемиска контрола. Недостатоци на фиксните комбинации се лимитации при дозно титрирање, можен зголемен број на несакани дејства и можно афектирање на биорасположивоста на лековите. Сепак, во систематски преглед на повеќе студии со фиксни комбинации на антидијабетични лекови не е рапортирана зголемена инциденца на несакани дејства.³

Постојат повеќе фиксни дозни комбинации на антихипергликемични лекови, од кои најголемиот дел се однесуваат на орални форми, но исто така постојат и фиксни комбинации на два инјектибилни антихипергликемични лекови (инсулин и GLP-1 рецептор агонист).

Досега се познати и во светот се регистрирани мноштво на комбинации на два орални антихипергликемични агенси. Во најголемиот дел од овие комбинации метформин е една од составните компоненти. Па така, познати се комбинации на метформин со некој од лековите од групите на сулфонилуреа (glibenclamide, glipizide), глиниди (repaglinide), тиазолидиндиони (pioglitazone, rosiglitazone), DPP-4 инхибитори (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) и SGLT2 инхибитори (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin). Но, исто така постојат комбинации и на тиазолидиндион со сулфонилуреа (pioglitazone+glimperide, rosiglitazone+glibenclamide),

тијазолидиндион со DPP-4 инхибитор (pioglitazone+alogliptin), SGLT2 инхибитор со DPP-4 инхибитор (dapagliflozin+saxagliptin, empagliflozin+linagliptin, ertugliflozin+sitagliptin) и тројна фиксна комбинација на SGLT2 инхибитор, DPP-4 инхибитор и метформин (empagliflozin+linagliptin+metformin).

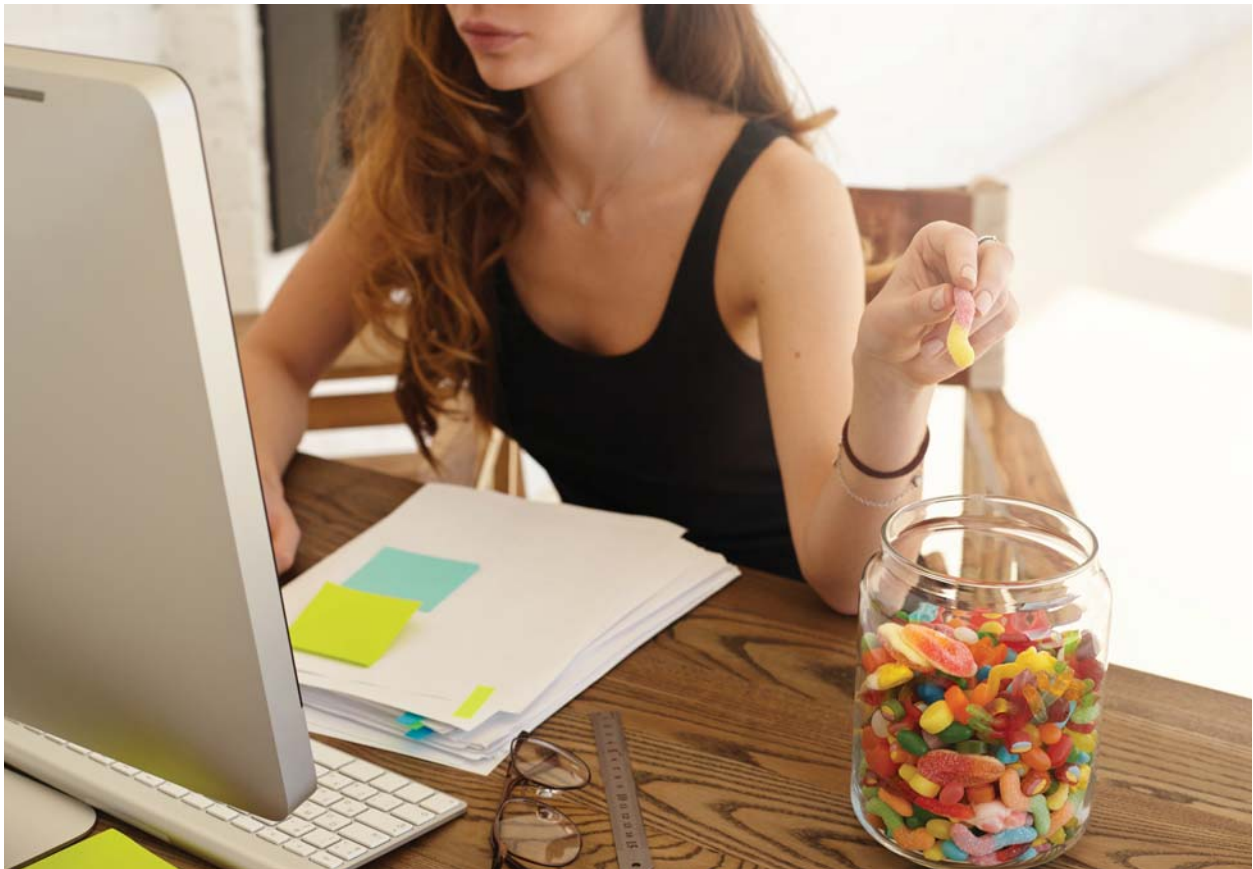
Според достапните информации од Регистарот на лекови во РС Македонија кај нас е регистриран само еден ваков препарат (vildagliptin+metformin)⁴.

Фиксните инјектибилни комбинации се својвидна новина во фармаколошката терапија. Тие се комбинација на два лека кои се администрираат супкутано (базален, долгодејствувачки инсулин и GLP-1 рецептор агонист). Дополнително на потенцирање на антихипергликемичниот ефект, комбинацијата на двата лека исто така може да помогне во неутрализирање на негативниот ефект на еден од лековите, во случајов инсулинот (пораст на телесната тежина, ризик од хипогликемија). Ваквиот неутрализирачки ефект е изразен и во фиксната комбинација. Ова е особено важно заради можноста за интензивирање на терапијата без притоа да се зголеми ризикот од хипогликемија и да се зголеми телесната тежина, што е голем проблем во досегашната пракса кога при интензивирање на терапијата на базален инсулин се додава болус, краткодејствувачки инсулин. Од таа причина актуелните упатства за третман на дијабетес ја препорачуваат оваа комбинација за третман на лица со дијабетес тип 2, при што фиксната комбинација е преферирана опција.¹ Исто така комбинацијата на овие два лека го намалува ефектот на наузеа што може да се појави при користење на GLP-1 рецептор агонисти, особено на почеток на терапијата. Посебна предност на фиксната комбинација претставува намалениот број на инјектирања, наспроти поединечно давање на двата лека, што е од особено значење за пациентите кои секојдневно долга низа години треба да ја аплицираат оваа терапија.

Во светот се достапни две нови фиксни комбинации или таканаречени коформулации за третман на дијабетес тип 2, кои се комбинација на базален инсулин и GLP-1 рецептор агонист. IDegLira е комбинација на инсулин деглудек (degludec) 100 единици/ml и лираглутид (liraglutide) 3,6 mg/ml (Xultophy 100/3,6). Почетната доза на IDegLira е 16 единици инсулин degludec и 0,58 mg liraglutide, а максималната доза е 50 единици инсулин degludec и 1,8 mg liraglutide. Дозата се титрира со таканаречени дозни чекори, при што секој чекор е 1 единица инсулин degludec и 0,036 mg liraglutide⁵. IGlarLixi е комбинација на инсулин glargine 100 единици/ml и ликсизенатид (lixisenatide) 33 mcg/ml. Еден дозен чекор содржи 3 единици инсулин glargine и 1 mcg lixisenatide.

Овие лекови се пакувани во пенкала слични на стандардните инсулински пенкала, а дозата се





избира врз основа на инсулинската компонента со вртење на селекторот за дозата на крајот на пенкалото. Се инјектираат еднаш дневно.

Според достапните информации од Регистарот на лекови во РС Македонија регистрирана е фиксната комбинација IDegLira на инсулин degludec и liraglutide^{4,5}. Инсулинот degludec е ултрадолгодејствувачки инсулин со дејство подолго и од 42 часа, а liraglutide е GLP-1 рецептор агонист со докажан кардиопротективен беневит. Досегашните искуства од клиничките студии и од примената на овој лек во клиничката пракса во светот укажуваат на одлична гликорегулација, со пониска стапка на хипогликемии и редуција на телесната тежина (споредено со употреба на само базален инсулин degludec или glargine). Пациентите на IDegLira имале помалку несакани гастроинтестинални дејства споредно со терапија само со liraglutide⁶.

Фиксните комбинации на антидијабетичните лекови се одлична можност за терапија на одредена група на лица со дијабетес тип 2, кај кои секојдневното администрирање на повеќе лекови може да го компромитира придржувањето до терапијата, а со самото тоа и долгорочната гликемиска контрола. Фиксните инјектибилни терапии дополнително на тоа овозможуваат и помал број на инјектирања со што може значително да се подобри квалитетот на живот кај лицата со дијабетес кои инаку би требало повеќе пати да инјектираат во текот на денот.

Ваквата фиксна комбинација на инсулин и GLP-1 рецептор агонист е препорачана опција за интензивирана терапија согласно актуелните упатства за третман на лица со дијабетес тип 2. Искуствата во светот ја потврдуваат оправданоста од употреба на ваквата комбинација, а со цел истото да се потврди и преку наши локални искуства се надеваме на поголема достапност на овие лекови и кај нас.

Користена литература:

- Научно здружение на ендокринолозите и дијабетолозите на Македонија, ИЗМЕНИ НА НАЦИОНАЛНИОТ ВОДИЧ ЗА ДОБРА КЛИНИЧКА ПРАКТИКА УПАТСТВА ЗА ДИЈАБЕТЕС од 2018 (ревизија 2020 год.) http://nzedm.mk/images/Upatstva_dijabetes_revizija_2020.pdf
- Standards of Medical Care in Diabetes—2020, Diabetes Care 2020 Jan; 43 (Supplement 1): S1-S2.
- Vijayakumar TM et al. Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review, Curr Ther Res Clin Exp. 2017; 84: 4–9
- <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview>
- Збирен извештај со особините на лекот Xultophy <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/detailview/1350173373>
- Tran E. Fixed-Ratio Combinations. Clin Diabetes. 2017 Oct; 35(4): 242–246.



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 стандарот 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

Пациенти со дијабетес тип 2 треба да очекуваат повеќе по терапијата со метформин

РЕАЛИЗИРАЈТЕ ГО ПОТЕНЦИЈАЛОТ

НОВО Ozempic®

Единствената терапија за еднаш неделно дозирање која вклучува и супериорна ефикасност и КВ придобивки¹⁻⁵



СУПЕРИОРНА ГЛИКЕМИСКА КОНТРОЛА^{1,2*}

Намалување на HbA_{1c} од -1,8% со Ozempic® 1 mg наспроти -1,4 со Trulicity® 1,5 mg



СУПЕРИОРНО И ОДРЖЛИВО НАМАЛУВАЊЕ НА ТЕЛЕСНАТА ТЕЖИНА^{1-3*}

Повеќе од двојно намалување на телесната тежина наспроти Trulicity®² (-6,5 kg со Ozempic® 1 mg наспроти -3,0 kg со Trulicity® 1,5 mg)



ДОКАЖАНИ КВ ПРИДОБИВКИ^{1,3†}

26% намалување на КВ ризик^{1,3†} (Примарен композитен исход од КВ смрт, нефатален МИ или нефатален мозочен удар)



За возрастни со дијабетес тип 2 и утврдена КБВ Извештајот од консензусот на ADA/EASD од 2018 препорачува терапија со GLP-1 рецептор агонист со докажани КВ придобивки⁶

КВ=кардиоваскуларен/на/но; МИ=миокарден инфаркт; КБВ=кардиоваскуларна болест; ADA=Американска Асоцијација за Дијабетес; EASD=Европска асоцијација за проучување на дијабетесот; GLP-1 рецептор агонист=глукагон сличен пептид-1 рецептор агонист. *Резултатите се однесуваат на Ozempic® во текот на SUSTAIN клиничките студии, кои вклучуваат плацебо, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® и Lantus®.^{1,2} †Во SUSTAIN 6, Ozempic® го намалил КВ ризик (КВ смрт, нефатален МИ или нефатален мозочен удар) наспроти плацебо кај пациенти со дијабетес тип 2 со висок КВ ризик третиран со стандардна заштита.¹ ‡Кога се додава на стандардна заштита, која вклучува орална антидијабетична терапија, инсулин, антихипертензивни, диуретици и антихиперлипемична терапија.⁷

Пред да го пропишете лекот, ве молиме прочитајте го Збирниот извештај со особените на лекот.

Фармацевтска форма: Ozempic® 0,25 mg и Ozempic® 0,5 mg раствор за инјектирање - едно претходно наполнето пенкало со еднаш неделно дозирање содржи 2 mg semaglutide во 1,5 ml раствор и Ozempic® 1 mg раствор за инјектирање - едно претходно наполнето пенкало содржи 4 mg semaglutide во 3 ml раствор. **Индикации:** Ozempic® е индициран за третман на возрастни со недоволно контролиран дијабетес мелитус тип 2 како надополнување на исхраната и вежбањето како монотерапија кога метформинот се смета за несоодветен поради интолеранција или контраиндикации или како надополнување на други медицински производи за третман на дијабетес. **Дозирање и начин на употреба:** Почетната доза е 0,25 mg semaglutide еднаш неделно. По 4 недели дозата треба да се зголеми на 0,5 mg еднаш неделно. По најмалку 4 недели со доза од 0,5 mg еднаш неделно, дозата може да се зголеми до 1 mg еднаш неделно за понатамошно подобрување на гликемиската контрола. 0,25 mg semaglutide не е доза за одржување. Не се препорачуваат неделни дози поголеми од 1 mg. Ozempic® се употребува еднаш неделно, независно од оброк, се аплицира супкутано и не смее да се дава интравенски или интрамускуларно. Кога Ozempic® се додава на веќе постоечка терапија со метформин и/или тиазолидиндион, тековната доза на метформинот и/или тиазолидиндионот може да остане непроменета. Кога Ozempic® се додава на веќе постоечка терапија со сулфонилуреа или инсулин, треба да се земе предвид намалувањето на дозата на сулфонилуреа или инсулинот со цел да се намали ризикот од појава на хипогликемија. **Посебна група на пациенти:** Не е потребно прилагодување на дозата согласно годините. Терапевтското искуство кај пациенти кои имаат ≥75 години е ограничено. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно, умерено или тешко ренално нарушување. Искуството од употребата на semaglutide кај пациенти со тешко ренално нарушување е ограничено. Semaglutide не се препорачува да се употребува кај пациенти со ренални заболувања во краен стадиум. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатално нарушување. Искуството од употребата на semaglutide кај пациенти со тешко хепатално нарушување е ограничено. Треба да се внимава кога овие пациенти се третираат со semaglutide. Безбедноста и ефикасноста на semaglutide кај деца и адолесцент под 18 годишна возраст сè уште не е утврдена. Не се достапни податоци. **Контраиндикации:** Хиперсензитивност на активната супстанција или на која било состојка. **Предупредувања и претпазливост при употреба:** Semaglutide не треба да се употребува кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 или за третман на кетоацидоза. Semaglutide не е замена за инсулин. Не постои искуство кај пациенти со конгестивна срцева слабост класа IV според Њујоршкото здружение за срце - New York Heart Association (NYHA) и од таа причина semaglutide не се препорачува да се употребува кај овие пациенти. Употребата на GLP-1 рецептор агонисти може да биде поврзана со гастроинтестинални несакани реакции. Ова треба да се земе предвид при третирање на пациенти со нарушена бубрежна функција, бидејќи гадењето, повраќањето и дијарејата може да доведат до дехидратација што може да предизвика влошување на бубрежната функција. Акутен панкреатитис е забележан при употреба на GLP-1 рецептор агонисти. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичните симптоми на акутен панкреатитис. Доколку постои сомневање за панкреатитис, треба да се прекине земањето semaglutide; доколку се потврди акутен панкреатитис, не треба да се почнува повторно со semaglutide. Треба да се внимава кај пациенти со историја на панкреатитис. Пациентите кои земаат semaglutide во комбинација со сулфонилуреа или инсулин може да имаат зголемен ризик од хипогликемија. Ризикот од хипогликемија може да се намали со намалување на дозата на сулфонилуреа или инсулинот кога се почнува со третман со semaglutide. Кај пациенти со дијабетична ретинопатија кои земале инсулин и semaglutide, бил забележан зголемен ризик од развој на компликација - дијабетична ретинопатија. Треба да се внимава кога се употребува semaglutide кај пациенти со дијабетична ретинопатија кои земаат инсулин. Овие пациенти треба внимателно да се следат и да се третираат според клиничките упатства. Брзо подобрување на гликемиската контрола било поврзано со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, но други механизми не може да бидат исклучени. Интеракции: Semaglutide го одложува желудочното празнење и има потенцијал да влијае врз апсорпцијата на оралните медицински производи кои истовремено се администрираат. Semaglutide треба да се употребува внимателно кај пациенти кои земаат орални медицински производи за кои е потребна брза гастроинтестинална апсорпција. Не е потребно прилагодување на дозата на парацетамол, орални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел), аторвастатин, варфарин, дигоксин или метформин кога се администрира со semaglutide. Меѓутоа, при започнување на третман со semaglutide кај пациенти кои земаат варфарин или други кумарински деривати, се препорачува често следење на INR. **Бременост и лактација:** Ozempic® не треба да се употребува за време на бременост, кај пациентки кои планираат да забременат или кои дојат. Земањето на semaglutide треба да се прекине најмалку 2 месеци пред планирана бременост поради долгиот полуживот. **Влијание врз способноста за возење и употреба на машини:** Semaglutide не влијае или незначително влијае врз способноста за возење и употребата на машини. Кога се користи во комбинација со сулфонилуреа или инсулин, треба да се советуваат пациентите да преземат мерки за да избегнат појава на хипогликемија додека возат или употребуваат машини. **Несакани дејства:** Најчесто пријавувани несакани реакции за време на клиничките испитувања биле гастроинтестинални нарушувања, вклучително гадење (многу често), дијареа (многу често) и повраќање (често). Генерално, овие реакции биле лесни или умерени по сериозност и со кратко траење. Несаканите ефекти најчесто биле пријавувани за време на првите месеци од третманот. Не биле забележани епизоди на тешка хипогликемија кога semaglutide бил употребен како монотерапија. Тешка хипогликемија првенствено е забележана кога semaglutide бил употребен со сулфонилуреа или инсулин. **Лекот може да се издава само со лекарски рецепт. Број и датум на решението за ставање на лекот во промет:** 11-8011/2; 11-8013/2 од 21.11.2019. Ozempic® е трговска марка во сопственост на Ново Нордиск А/С, Данска. Последната одобрена верзија на Збирниот извештај за особените за лекот е достапна на линкот: <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview>
Производител: Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Носител на одобрение: Ново Нордиск Фарма дооел, ул.Никола Кљусев 11, Скопје.

Ако приметите било какви несакани дејства, ве молиме да го информирате вашиот лекар, фармацевт или медицинска сестра. Со пријавување на несаканите дејства се обезбедува континуирано следење на односот корист/ризик и се обезбедуваат информации за безбедноста на лекот.

References: 1. Ozempic® [Збирен извештај со особените на лекот]. Број и датум на решението за ставање на лекот во промет: 11-8011/2, 11-8012/2 и 11-8013/2 од 21.11.2019. 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingway I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844. 4. Bydureon® [summary of product characteristics]. Södertälje Sweden: AstraZeneca AB. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf. Accessed October 10, 2017. 5. Trulicity® [summary of product characteristics]. Utrecht, The Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf. Accessed October 10, 2017. 6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018. doi:10.2337/dci18-0033. 7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(suppl 1):S1-S108.



Ozempic® е трговска марка во сопственост на Ново Нордиск А/С, Данска.
Ново Нордиск Фарма ДООЕЛ
ул. Никола Кљусев бр. 11, Скопје, Р. С. Македонија
тел: +389 2 2400 202; www.novonordisk.com
D-14/01-02/2020; Датум на одобрување: Фебруари 2020
Овој материјал е наменет само за здравствени работници.

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
semaglutide injection

Имам волја цело време
да пробувам разни диети,
но потребна ми е помош
да ослабнам и да ја одржам
телесната тежината.

ЛИНДА, наставничка; Возраст: 40 БМИ: 36

За обезни луѓе, намалувањето и одржувањето на телесната тежина е повеќе од прашање на волја. Промените во хормоните кои го регулираат апетитот после намалување на телесната тежина водат кон враќање на изгубената тежина, намалувајќи ги нивните напори!

Saxenda® е 97% сличен на природниот GLP-1, хормон којшто делува во мозокот на намалување на апетитот и со тоа се намалува внесот на храната, водејќи до значајно и одржливо намалување на телесната тежина.^{2,3}

Saxenda® исто така ги подобрува кардиометаболичките ризик фактори и компликациите, вклучувајќи значително намалување на крвниот притисок, апнеата во сон (слип апнеа) и ризикот од развој на дијабетес тип 2.^{4,5}

Обезност е хронична болест⁶ и на повеќето пациенти им е потребна ваша помош.

Прашајте ги вашите пациенти за нивните обиди да ја намалат телесната тежина и кажете им како додавањето Saxenda® на диетата и физичката активност може да им помогне да ја намалата и да ја одржат телесната тежина.²

**Вашите обезни пациенти имаат волја.
Вие може да им понудите начин.**

Saxenda®
liraglutide injection

Saxenda® Скратено упатство за пропишување на лекот

Пред да го пропишете лекот, ве молиме прочитајте го Збирниот извештај со особините на лекот.

Фармацевтска форма: Saxenda® раствор за инјектирање - 1 ml од растворот содржи 6 mg liraglutide. Едно претходно наполнето пенкало содржи 18 mg liraglutide во 3 ml. **Индикации:** Saxenda® се пропишува како надолупување на исхраната со мален внес на калории и зголемена физичка активност, при управување со тежината кај возрасни пациенти со почетен индекс на телесната тежина (BMI) од: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (обезни), или $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ до $< 30 \text{ kg/m}^2$ (со прекумерна тежина) во присуство на барем еден коморбидитет поврзан со телесната тежина како што се дислипидемија (преддијабетес или дијабетес мелитус тип 2), хипертензија, дислипидемија или опструктивна носна апнеа. Третманот со Saxenda® треба да се прекине после 12 недели на доза од 3,0 mg/ден ако пациентот не изгубил најмалку 5% од својата почетна телесна тежина. **Дозирање и начин на употреба:** Почетната доза е 0,6 mg еднаш дневно. Дозата треба да се зголеми до 3,0 mg еднаш дневно во чекори од по 0,6 mg во интервали од барем една недела за да се подобри гастроинтестиналната толеранбилност. Ако зголемувањето на дозата до следниот дозен чекор, пациентот не го поднесува во две последователни недели, размислете да ја прекинете терапијата. Не се препорачуваат дневни дози поголеми од 3,0 mg. Saxenda® се администрира еднаш дневно во кое било време, независно од оброците. Препорачливо е Saxenda® да се инјектира во приближно исто време во денот, откако ќе се избере најпогодното време за тоа. Треба да се инјектира супкутанно во пределот на абдоменот, надколеницата или надлактицата. Не смеа да се администрира интравенски или интраскутно. Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 Saxenda® не треба да се употребува во комбинација со друг GLP-1 рецептор агонист. Кога започнувате со Saxenda® земете предвид намалување на дозата на инсулинот кој се администрира паралелно или на инсулинските секретатори (како што е сулфонилуреа) со цел да се намали ризикот од појава на хипогликемија. **Посебна група на пациенти:** Не е потребно прилагодување на дозата согласно годините. Терапевтското искуство кај пациенти кои имаат ≥ 75 години е ограничено и не се препорачува да се употребува кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно или умерено ренално нарушување. Saxenda® не се препорачува да се употребува кај пациенти со тешко ренално оштетување (креатинин клиренс $< 30 \text{ ml/min}$) вклучувајќи ги и пациентите со ренална заболувања во краен стадиум. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно или умерено хепатално нарушување. Saxenda® не се препорачува да се употребува кај пациенти со тешка форма на хепатално нарушување и треба да се употребува претпазливо кај пациенти со лесно или умерено хепатално нарушување. Безбедноста и ефикасноста на Saxenda® кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст сè уште не е утврдена. **Контраиндикации:** Пречувствителност на лираглутид или која било од помошните супстанции. **Предупредувања и мерки на претпазливост при употреба:** Не постои клиничко искуство кај пациенти со хронично срцево заболување класа IV според Њујоркото здружение за срце-New York Heart Association (NYHA) и од таа причина лираглутид не се препорачува да се употребува кај овие пациенти. Безбедноста и ефикасноста на лираглутид при управување со телесната тежина не е утврдена кај пациенти на возраст од 75 години или повеќе, третирани со други производи за управување со телесната тежина, со обезност како резултат на ендокринолошко нарушување или нарушување во исхраната или на терапија со медицински производи кои може да предизвикаат зголемување на телесната тежина, со тешко ренално оштетување и со тешко хепатално оштетување. Употребата кај овие пациенти не се препорачува. Лираглутид за управување со телесната тежина треба да се употребува претпазливо кај пациенти со лесно или умерено хепатално оштетување. Постои ограничено искуство кај пациенти со инфламаторно црвено заболување и со дијабетична гастропареза и употребата на лираглутид кај овие пациенти не се препорачува. Акутен панкреатит е забележан при употреба на GLP-1 рецептор агонисти. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичните симптоми на акутен панкреатит. Доколку постои сомневање за панкреатит, треба да се прекине земањето лираглутид доколку се потврди акутен панкреатит, не треба да се почнува повторно со лираглутид. Во клиничките испитувања за управување со телесната тежина, повисока стапка на хеликотитиза и холециститис била забележана

кај пациенти кои биле третирани со лираглутид отколку кај пациенти кои земале плацебо. Во клинички испитувања за дијабетес тип 2, несакани реакции врз тироидната жлезда, како што е гушавост била пријавени и тоа главно кај пациенти кај кои претходно постоело заболување на тироидната жлезда. Поради тоа, лираглутид треба да се употребува претпазливо кај овие пациенти. Во клиничките испитувања било забележано зголемување на фреквенцијата на срцето при земање на лираглутид. За пациентите кај кои се појавило клинички значајно континуирано зголемување на фреквенцијата на срцето во мирување, третманот со лираглутид треба да се прекине. Знаци и симптоми на дехидратација, вклучувајќи и ренално оштетување и акутно ренално нарушување била пријавени кај пациенти третирани со GLP-1 рецептор агонисти. Пациентите кои земаат лираглутид треба да бидат советувани за потенцијалниот ризик од дехидратација поврзана со гастроинтестиналните несакани ефекти и да преземат мерки на претпазливост за да избегнат губиток на течности. **Интеракции:** Малото одложување на желудничкото празнење со лираглутид може да влијае врз апсорпцијата на оралните медицински производи кои се земаат паралелно со оваа терапија. Студиите на интеракција не покажале клинички значајно одложување на апсорпцијата и затоа не е потребно прилагодување на дозата. Не е потребно прилагодување на дозата на парацетамол, аторвастатин, гризеофулвин, дигоксин и лизиноприл. Не се очекува влијание врз контрацептивниот ефект кога орални контрацептиви се земаат заедно со лираглутид. Не може да се исклучи клинички значајна интеракција со активни супстанции со слаба растворливост и тесен терапевтски индекс како што е варфаринот. По започнување на терапија со лираглутид кај пациентите кои земаат варфарин или други кумарински деривати, се препорачува почесно следење на INR (International Normalized Ratio). **Бременост и лактација:** Постојат ограничени податоци за употребата на лираглутид кај бремени жени. Лираглутид не треба да се употребува за време на бременост. Доколку пациентката сака да забремени, или доколку забремени, треба да го прекине третманот со лираглутид. Поради недостаток од искуство, Saxenda® не треба да се употребува за време на доенење. **Влијание врз способноста за возење и употреба на машини:** Saxenda® не влијае или незнатно влијае врз способноста за возење и употребата на машини. **Несакани реакции:** Најчесто пријавувани несакани реакции за време на клиничките испитувања биле гастроинтестинални нарушувања, вклучително гадење, повраќање, дијареа и констипација (многу вообичаено). Повеќето епизоди на гастроинтестинални несакани реакции биле лесни до умерени, минливи и повеќето не довеле до прекинување на терапијата. Реакциите вообичаено се појавувале за време на првите недели од третманот и се намалувале за неколку дена или недели при континуиран третман. Вообичаено пријавувани несакани дејства вклучуваат сув уста, диспепсија, гастритис, гастроинтестинален рефлукс, болка во горниот дел на стомакот, наддуеност, подмигнување, абдоминална дистензија, ерозија на јазиче, диспепсија, инсомнија, реакции на местото на инјектирање, астенија, замор, зголемено ниво на липаза, зголемено ниво на амилaza, хипогликемија и хеликотитиза. Невообичаени несакани реакции вклучуваат дехидратација, тахикардија, панкреатитис, одложено желудечно празнење, холициститис, уртикарија и малаксантис. **Предозирање:** Од клиничките студии и употребата на пазарот, биле пријавени предозирања до 24 пати над препорачаната доза за управување на телесната тежина (72 mg). Пријавените случаи вклучувале сериозно гадење и повраќање, кои исто така се очекувани симптоми на предозирање со лираглутид. Ниту еден од извештаите за пријавените случаи на предозирање не вклучувале сериозна хипогликемија. Сите пациенти се опоравиле без компликации. Лекот може да се издава само со лекарска рецепт. **Број и датум на решението за ставање на лекот во промет:** 11-552/2 од 09.03.2020. Saxenda® е трговска марка во сопственост на Ново Нордиск А/С, Данска. Последната одобрена верзија на Збирниот извештај со особините на лекот е достапна на линкот: <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/detailview/2100541716>. **Производител:** Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. **Носител на одобрение:** Ново Нордиск Фарма ДООЕЛ, ул.Никола Кљусев бр. 11, Скопје.

Ако примителите било какви несакани реакции, ве молиме да го информирате вашиот лекар, фармацевт или медицинска сестра. Со пријавување на несаканите реакции се обезбедува континуирано следење на односот корист/ризик и се обезбедуваат информации за безбедноста на лекот.

References: 1. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011;365(17):1597-1604. 2. Saxenda® [Збирен извештај со особините на лекот]; Број и датум на решението за ставање на лекот во промет: 11-552/2 од 09.03.2020. 3. Secher A, Jelting J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014;124(10):4473-4488. 4. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373(1):11-22. 5. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;391(10077):1399-1409. 6. Bray GA, Kim KK, Wilding JH; on behalf of the World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18(7):715-723.



Saxenda® е трговска марка во сопственост на Ново Нордиск А/С, Данска.
Ново Нордиск Фарма ДООЕЛ
ул. Никола Кљусев бр. 11, Скопје, Р. С. Македонија
тел: +389 2 2400 202; www.novonordisk.com
D-21/01-04/2020
Овој материјал е наменет само за здравствени работници.



Улогата на интестиналните транспортери во унапредување на биорасположливоста на лековите

Доц. Александар **Цветковски** д-р сци.^{*1}
вон. проф. Катарина **Смилков** д-р сци.¹
вон. проф. Даринка **Горгиева-Ацкова** д-р сци.¹
вон. проф. Елена **Дракалска** д-р сци.¹
доц. Сотирија **Дувлис**¹ д-р сци.²
ред. проф. Бистра **Ангеловска** д-р сци.¹

¹Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Република С. Македонија

²Институт за јавно здравство, Скопје, Република С. Македонија

*Контакт: aleksandar.cvetkovski@ugd.edu.mk

Вовед

Опсегот на апсорпција на лековите во гастроинтестиналниот тракт (ГИТ) се смета за клучен критериум за проценка на нивната биорасположливост. Биорасположливоста на орално

администрираните лекови се должи на оној дел на апсорбираната фракција на лекот кој корелира на постигнатата концентрација во плазма, притоа не земајќи ја предвид онаа фракција која подлежи на истовремен метаболизам и елиминација. Биорасположливоста на лековите, администрирани по перорален пат, зависи од соодносот на физичко-хемиските и биофармацевтските фактори на лекот со физиолошките услови во ГИТ. И покрај корелацијата на вредноста за растворливост на лековите во однос на нивната пермеација, утврдена во Биофармацевтскиот систем за класификација на лековите (BCS),¹ претставен во табела 1, за постигнување на ефикасна апсорпција на лекови, од исклучително значење е влијанието на транспортерите за лекови што претставуваат физиолошки фактор.

Табела 1. Биофармацевтски систем на класификација на лекови (1)

Класа	Растворливост / Пермеабилност	Одлучувачки критериум за постигнување апсорпција	IVIVC – in vitro/ in vivo корелација
Класа 1	висока/висока	Празнење на желудник	IVIVC се очекува ако степенот на дисолуција е помал од степенот на празнење на желудник.
Класа 2	Ниска/ висока	Дисолуција	IVIVC се очекува ако степенот на дисолуција in vitro е сличен со степенот на дисолуција in vivo, освен кога дозата е премногу висока
Класа 3	висока / ниска	Пермеабилност	Апсорпцијата е ограничена или нема IVIVC со дисолуција
Класа 4	ниска/ниска	Различно за секој лек	Ограничена или отсуствува IVIVC.

Поврзаност на Биофармацевтскиот систем за класификација на лековите со нивната апсорпција низ ГИТ

Оптимизацијата на биорасположливоста на орално-администрираните лекови е најважната цел во развој на нови формулации. Апсорпцијата на лековите низ ГИТ и нивната целосна биорасположливост зависат од обемот на транспортот на масата на лековитата супстанција низ мукозните мембрани. Лековитите супстанции со мала молекуларна маса и липофилни по својата природа, лесно минуваат низ интестиналните бариери, но транспортот на макромолекулите е ограничен од интестиналната епителна бариера, што резултира со намалена биорасположливост. Лековитите супстанции од класа 3 од Биофармацевтскиот систем за класификација (види во табела 1), се предизвик за развој на формулации бидејќи и покрај високата растворливост што ја постигаат, степенот на пермеација е многу низок. Лековите имаат мала пермеабилност веројатно поради нивната ниска липофилност или присуство на цвитер-јон во физиолошка рН, или поради влијанието на молекуларната маса.

Улога на интестинални транспортери во апсорпција на лекови

По перорална администрација на фармацевтската дозирана форма и ослободување на лековитата супстанција од неа, молекулите од растворливата фракција на лекот во процесот на перорална апсорпција ги поминуваат биолошките мембрани или преку механизмот на пасивна дифузија или на активен транспорт. Пасивната дифузија опфаќа два патишта: парацелуларниот пат, во кој лекот дифундира преку водените пори во оклудентните зони помеѓу ентероцитите во цревата и трансцелуларниот (липофилен) пат, во кој лекот дифундира низ липидните

структури распоредени низ клеточната мембрана на ентероцитите. Активниот транспорт се одвива со посредство на транспортери (табела 2) и се одвива во насока на активен инфлукс и ефлукс.² Во кој обем се постигнува ефикасност на апсорпција при двата механизми зависи од физичко-хемиските својства на лековитата супстанција, како и нејзиниот афинитет за поврзување со различни транспортни протени, што пак е директно зависен од молекуларната структура на самата лековита супстанција.³



Табела 2. Преглед на интестинални транспортери одговорни за транспорт на лекови кај човекот (2)

Тип на транспортен протеин	Група транспортери	Пат на пренос на маса	Пример на лекови
P-gp/MDR1	ABCB1	Апикален ефлукс	Актиномицин, церивастатин, колхицин, циклоспорин А, даунорубицин, дигоксин, доцетаксел, доксирубицин, еритромицин, етопозид, фексофенадин, иматиниб, индинавир, иринотекан, ивермектин, лапатиниб, лоперамид, лосартан, нелфинавир, оселтамивир, паклитаксел, кинидин, ритонавир, сакинавир, спарфлоксацин, тамоксифен, терфенадин, топотекан, верапамил, винбластин, винкристин.
BCRP	ABCG2	Апикален ефлукс	Абакавир, ципрофлоксацин, дантролен, дипиридамола, енрофлоксацин, ерлотиниб, етопозид, фуросемид, гефитиниб, генистеин, глибурид, грепафлоксацин, хидрохлоротиазид, иматиниб, иринотекан, ламивудин, лапатиниб, метотрексат, митоксантрон, празосин, росувастатин, тамоксифен, триамтерен, зидовудин
MPR1	ABCC1	Базола-терален ефлукс	Даунорубицин, доксорубицин, епирубицин, грепафлоксацин, метотрексат, винкристин
MPR2	ABCC2	Апикален ефлукс	Индинавир, метотрексат, ритонавир, сакинавир, винбластин
MPR3	ABCC3	Базола-терален ефлукс	Етопозид, метотрексат
MPR4	ABCC4	Апикален ефлукс	Цефтизоксим, топотекан
Pept1	SLC15A1	Апикално навлегу-вање	Ампицилин, бестатин, каптоприл, цефалексин, еналаприл, фосиноприл, оселтамивир, валцикловир
OATP 1A2	SLCO1A2	Апикално навлегу-вање	Фексофенадин, левофлоксацин, метотрексат, росувастатин, сакинавир
OATP 2B1	SLCO2B1	Апикално навлегу-вање	Аторвастатин, босентан, флувастатин, глибурид, питавастатин, правастатин, монтелукаст, росувастатин
MCT1	SLC16A1	Апикално навлегу-вање	Арбаклофен плакарбил, кариндацилин, габапентин, енакарбил, кетопрофен, напроксен, пенецилин, пропицилин
SMVT	SLC5A6	Апикално навлегу-вање	Габапентин, енакарбил
OCTN1	SLC22A4	Апикално навлегу-вање	Кинидин, верапамил
OCTN2	SLC22A5	Апикално навлегу-вање	Цефалоридин, иматиниб, ипратропиум, тиотропоум, кинидин, верапамил
CNT1	SLC28A1	Апикално навлегу-вање	Цитарабин, гемцитабин, зидовудин
CNT2	SLC28A2	Апикално навлегу-вање	Клофарабин, флуороуридин, рибавирин
ENT1	SLC29A1	Базола-терален ефлукс	Кладрибин, клофарабин, цитарабин, гемцитабин, рибавирин
ENT2	SLC29A2	Базола-терален ефлукс	Клофарабин, гемцитабин, зидовудин

Caveda[®]

tadalafil

ДА ДРЖИТЕ СÉ ПОД КОНТРОЛА



Caveda[®]

5 mg

ДВЕ СОСТОЈБИ = ЕДНА ТЕРАПИЈА

ВНР

симптоми на долниот уринарен тракт поврзани со бенигна хиперплазија на простатата

ЕД

еректилна дисфункција

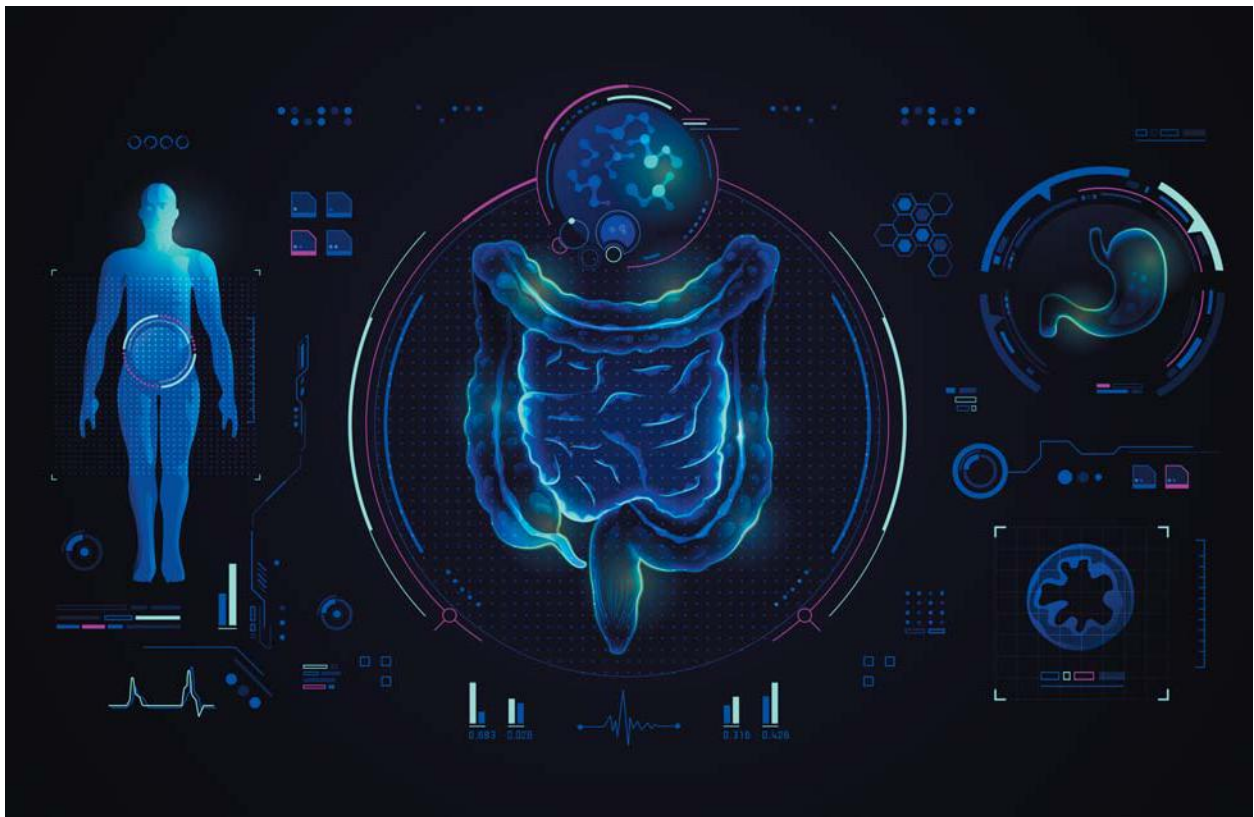
Caveda[®]

10 mg

20 mg

Лекување на еректилна дисфункција

**Дозирање према потреба
пред планираната полна активност**



Транспортерите за орално администрирани лекови (ТОАЛ), во зависност од хемиската природа на нивните супстрати и природата на интеракциите што се воспоставуваат помеѓу нив, се класифицирани во следните најзначајни фамилии:

Група на трансмембрански протеини за поврзување на аденозин трифосфат (АТФ) или АВС (ATP-binding cassette transporter) во улога на преносни траки за активен транспорт

- Транспортери со полипептидна молекуларна структура
- Транспортери за органски анјони,
- Транспортери за органски катјони,
- Транспортери што дејствуваат како подобрувачи на ефлукс, т.е. количеството на маса што се пренесува,
- Транспортери за монокарбоксилни киселини и
- транспортери за нуклеозиди.

Генетскиот код на ентероцитите ја детерминира експресијата на групата трансмембрански транспортери, позната како аденозин трифосфат (АТФ) врзувачката лента (АВС транспортери – ATP binding cassette). Само неколку групи на носачи, што припаѓаат на суперфамилија на преносни носачи (SLC – solute carrier) имаат значајна улога како транспортери во активен транспорт на лекови во процесот на нивната интестинална апсорпција. АВС-транспортерите се карактеризираат со

две места за поврзување на нуклеотиди што се во нивен состав и две места за поврзување во состав на нивните протеински поединици што се трансмембрански поставени. Примарната структура на местото за кое се поврзуваат молекулите на АТФ е строго конзервирана секвенца која како локус за поврзување на фосфатните групи има форма на лента или касета од каде и потекнува името на овие транспортери. Хидролиза на АТФ-единица во состав на местото за поврзување на нуклеотиди, поединица на овие транспортери, води до конформациска промена на трансмембранските протеински поединици што резултира со овозможување на еднонасочен транспорт на голем број разновидни супстрати (аминокиселини, шеќери, нуклеозиди, витамини, соли или координативни соединенија на метали со органски лиганди како што се пептиди или полисахариди) низ липидниот двослој на клеточните мембрани. АВС транспортерите кои се експресирани во цревата ги вклучуваат Р-гликопротеинот (Р-рр; ABCB1), BCRP – breast cancer resistance protein (ABCG2), multidrug resistance proteins (MRP1-6, ABCC1-6). Р-рр, BCRP, MRP2 и MRP4 се локализирани во апикалната мембрана, додека пак другите MRP-и се експресирани на базолатералните мембрани на ентероцитите. Овие ефлукс транспортери функционално го лимитираат нивото на супстратите на ентероцитите преку намалување на инфлуксот, а со олеснување на ефлуксот.

Друга група на носачи, SLC (solute carrier) – суперфамилија на преносни носачи, се примарни активни носачи (Na^+/K^+ -ATPase, Na^+/H^+ -ATPase) што функционираат преку искористување на разликата на потенцијали што се формира на површините на надворешната и внатрешната страна на клеточните мембрани (градиент или разлика во концентрации на проток на водороден протон, како и на натриумови и калциумови катјони).⁴ Од SLC транспортерите, како релевантни на апикалната површина на клетки се: пептидниот транспортер (PePT1, SLC15A1), органските анјонски полипептидни транспортери (OATP1A2, SLCO1A2; OATP2B1, SLCO2B1), монокарбоксилатните транспортери (MCT1; SLC16A1), натриум-мултивитамински транспорт (SMVT; SLC5A6) и органските катјонски/цвистерјонски транспортери (OCTN1, SLC22A4; OCTN2, SLC22A5). Неколку други SLC транспортери, вклучувајќи органски анјонски или катјонски транспортери (OATs, OCTs; SLC22), се идентификувани во цревата, но имаат помала улога во апсорпција на лекови низ ГИТ.⁵

P-гликопротеин (P-gp) (MDR1, ABCB1) е значаен интестинален транспортер на лекови и истиот претставува АТФ-зависна трансмембранска ефлукс пумпа која припаѓа на ABC суперфамилијата и има афинитет кон различни супстрати.⁶ Имунохистохемиските анализи со употреба на моноклонални антитела покажале дека P-gp е локализиран во поголем број на ткива, особено во епителните клетки на долниот гастроинтестинален тракт, капиларните ендотелни клетки во мозокот и тестисите, површината на хепатоцитите и апикалната површина на проксималните тубули во бубрезите.⁷ Овој транспортер функционира како биохемиска бариера за влез на лекови низ тенкото црево и мозокот, како и за излез на лекови од тенкото црево, црниот дроб, бубрезите итн. Клинички важни лекови кои се супстрати на P-gp се антрациклини (пр. доксорубицин и даунорубицин итн.), алкалоиди (пр. резерпин, винкрестин, винбластин, пиперин, итн.), специфични пептиди (пр. валиномицин, циклоспорин), стероидни хормони (пр: алдостерон, хидрокортизон) и локални анестетици (пр: дибукаин), антихипертензивни (пр: верапамил).⁸

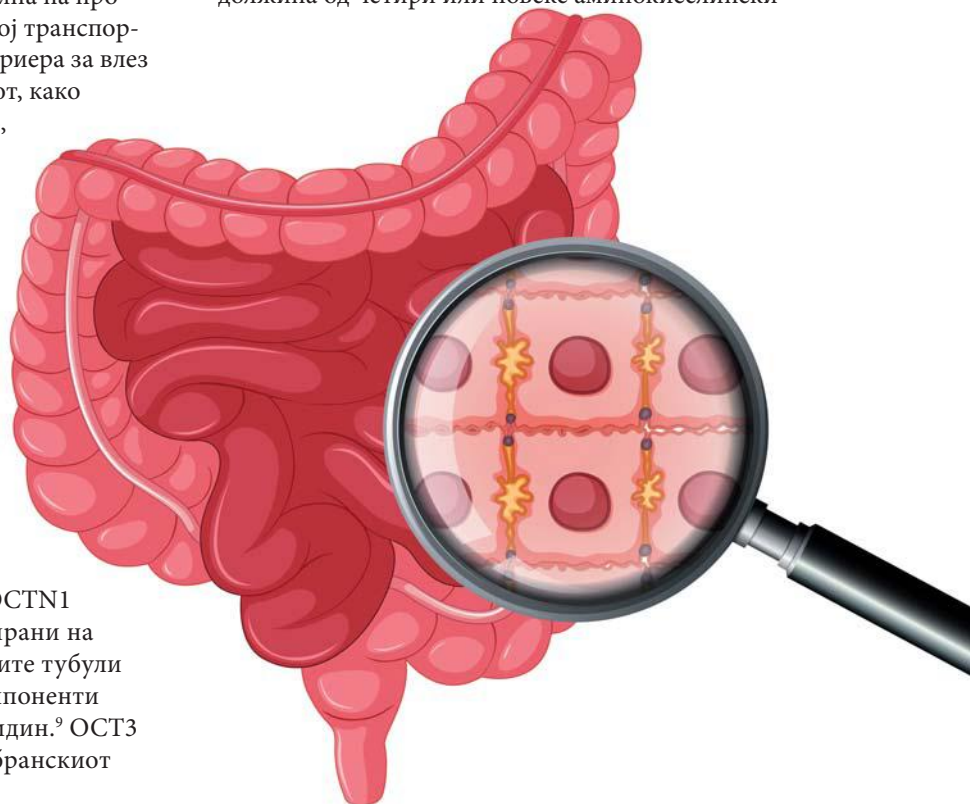
До денес, изолирани се пет различни транспортери за органски катјони, OCT: OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1 и OCTN2. OCT1 и OCT2 се локализирани на базолатералните мембрани на реналните тубули и имаат слична специфичност за компоненти како никотин, тиамин, холин и гванидин.⁹ OCT3 се транспортери управувани од мембранскиот

потенцијал. OCTN1 го транспортира тетраетил амониумот (TEA), и ваквиот транспорт може да биде инхибиран од циметидин, прокаиnamид и верапамил. OCTN2 транспортира цвистерјони, карнитин и тетраетил амониум, а може да биде инхибиран од органски катјони како холин и циметидин, и деривати на карнитин. Трендот во истражувањата на транспортерите за органските катјони е насочен кон генетските испитувања, со цел да се детерминира и контролира механизмот за кодирање на нивната експресија во епителните клетки, вклучувајќи ги бубрезите, црниот дроб и цревата.¹⁰

Најмногу транспортери на органски анјони се наоѓаат во бубрезите и црниот дроб и се класифицирани во две фамилии: фамилија на транспортери за органски анјони (OAT) и транспортери за органски полипептидни анјони (OATP). Повеќето транспортери за органски анјони се експресирани во бубрезите, а од веќе идентификуваните, ниеден не е експесиран во тенкото црево, па нивната функција во интестиналната апсорпција на лекови е незначајна.

Ефлукс транспортерите функционираат како апсорптивна бариера и ја ограничуваат биорасположливоста на повеќе лекови што се администрираат по перорален пат. Во оваа група спаѓаат ABC транспортерите како P-гликопротеинот, BCRP, MRP (multidrug resistance associated protein) и органските јонски транспортери.

Дипептидите и трипептидите многу ефикасно се апсорбираат во тенкото црево, но пептидите со должина од четири или повеќе аминокиселински





секвенци, тешко се апсорбираат без присуство на носач. Носачот кој е одговорен за интестинална апсорпција на пептиди е познат како пептиден транспортер 1 (PEPT1).

Заклучок

Искористувањето на функцијата на интестиналните транспортери, преку модификација на молекулската структура на лековите, без притоа да се наруши нивната фармаколошка активност, може значително да придонесе и да ја зголеми нивната биорасположливост. Веројатноста за зголемување на биорасположливоста на овој начин е поголема во споредба со употребата на досега користените засилувачи на апсорпција на лекови низ ГИТ.

Користена литература

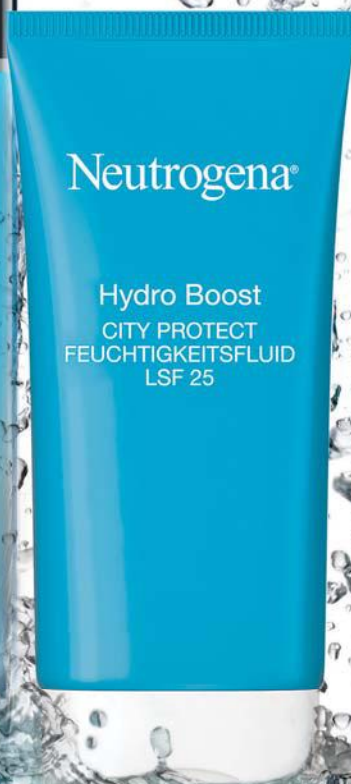
1. Shah, V. P., & Amidon, G. L. (2014). G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm Res* 12, 413-420, 1995--backstory of BCS. *The AAPS journal*, 16(5), 894–898.
2. Ayman El-Kattan and Manthena Varma (2012). Oral Absorption, Intestinal Metabolism and Human Oral Bioavailability, pp.5-6 in *Topics on Drug Metabolism*, Dr. James Paxton (Ed.), ISBN: 978-953-51-0099-7
3. Thomas V.H., Bhattachar S., Hitchingham L., Zocharski P., Naath M., Surendran N., Stoner C.L., El-Kattan A. (2006) The road map to oral bioavailability: an industrial perspective. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, Vol.2, No.4, pp. 591-608
4. Tamai I., Saheki A., Saitoh R., Sai Y., Yamada I., Tsuji A. (1997) Nonlinear intestinal absorption of 5-hydroxytryptamine receptor antagonist caused by absorptive and secretory transporters. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 283:108-115.
5. Englund G., Rorsman F., Ronnblom A., Karlbom U., Lazorova L., Grasjo J., Kindmark A., Artursson P. (2006). Regional levels of drug transporters along the human intestinal tract: co-expression of ABC and SLC transporters and comparison with Caco-2 cells. *Eur J Pharm Sci*, Vol.29, No.3-4, pp. 269-277
6. Juliano R. L., Ling L. (1976). A surface glycoprotein on modulating drug permeability in chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta*, Vol.555, pp. 152-162.
7. Thiebut F., Tsuruo T., Hamada H., Gottesman M.M., Pastan I. (1987) Cellular localisation of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc. National. Acad. Sci. USA*, Vol.84, pp. 7735-7738
8. Takano M., Yumoto R., Murakami T. (2006) Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther*, Vol.109, No.1-2, pp. 137-161.
9. Urakami Y., Okuda M., Masuda S., Saito H., Inui K.I. (1998) Functional characteristics and membrane localization of rat multispecific organic cation transporters, OCT1 and OCT2, mediating tubular secretion of cationic drugs. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 287,800-805.
10. Karch H., Kricke J., Meyer-Wentrup E, Gorboulev V., Volk C., Loffing-Cueni D., Kaissling B., Bachmann S., Koepsell H. (2000) Localization of organic cation transporters OCT1 and OCT2 in rat kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 279, F679-F687.

Neutrogena®

DEVELOPED WITH DERMATOLOGISTS

Hydro Boost® Активна хидратација Заклучи ја својата младост

НОВО



со Хијалуронска Киселина

Форвита® АВИРЕКС

D3+Zn+B12 (400 IU + 15 mg + 2 µg)

ПОДОБАР ИМУНИТЕТ
ВО СЕЗОНА НА ВИРУСИ

УПОТРЕБАТА НА АВИРЕКС ПРИ ВИРУСНИ
И БАКТЕРИСКИ ИНФЕКЦИИ МОЖЕ ДА:

- го подобри имунолошкиот одговор
- ја намали тежината на симптомите
- го скрати времетраењето на симптомите
- превенира појава на компликации



Додаток
на исхрана

Пренаменети терапевтски индикации за метформин: Стариот лек со нови трикови во неговиот механизам на дејство нуди нови терапевтски апликации



Доц. Александар **Цветковски** д-р. сци.*¹
вон. проф. Даринка **Горгиева-Ацкова** д-р. сци.¹
вон. проф. Катарина **Смилков** д-р. сци.¹
вон. проф. Елена **Дракалска** д-р. сци.¹
доц. Сотирија **Дувлис**¹ д-р. сци.²
ред. проф. Бистра **Ангеловска** д-р. сци.¹

¹Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Република С. Македонија

²Институт за јавно здравство, Скопје, Република С. Македонија

*Контакт: aleksandar.cvetkovski@ugd.edu.mk

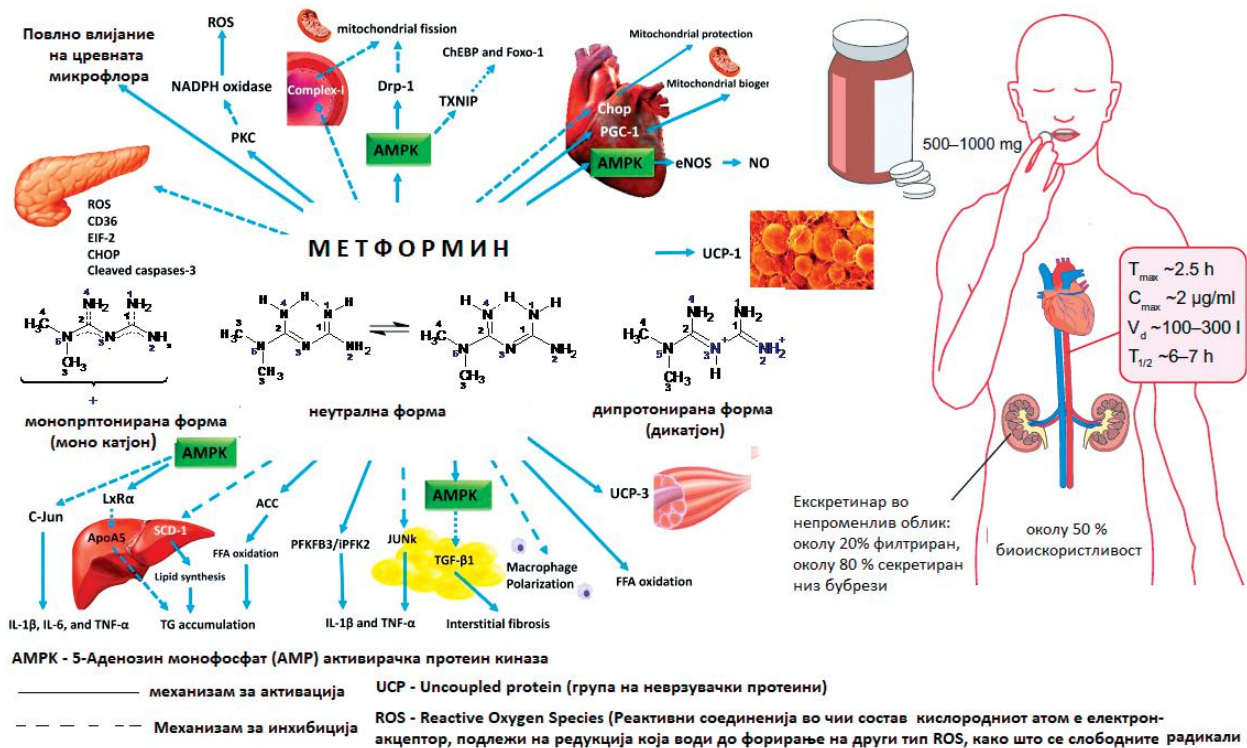
Што претставува концептот за пренамена на терапевтските индикации на еден лек и зошто тие се значајни за фармакотерапија?

Унапредувањето на здравствените системи и политики, како и бенефитите од применетите современите концепти за нутриција и диететика во исхраната на различни популации пациенти, значително придонесуваат во продолжување на нивниот животен век, а со тоа и на зголемување на квалитетот на нивниот живот. Сепак, и покрај придобивките

од осознаените механизми за морбидитет, кај сè побројната старечка популација, што боледува од болести присутни во поодмината животна доба, како што се дијабетесот, кардиоваскуларните заболувања и карциноми, сè уште за овие болести недостасува нова ефективна терапија. Ова е отворен предизвик за изнаоѓање на нови ефикасни терапевтски доктрини. Затоа, освен исклучително скапите стратегии за истражување на нов т.е. оригинален лек и понатамошниот негов развој во соодветна лековита супстанција, поволно избрана за развој на фармацевтска дозирана форма од која, истата постигнува задоволителна биоискористливост, последните десетина години сè повеќе на значење добива концептот за целно искористување на еден лек, веќе претходно одобрен за третман на една група болест, во негова пренамена за третман на друг тип на болести (англиски термини: drug repurposing/repositioning/re-profiling/re-tasking). Предноста на овој пристап на пренамена на лекот се гледа во однос на постигнување на заштеда и на време и на буџет преку заобиколување на спроведување на нови предклинички

Табела 1. Преглед за развој на антидијабетични лекови (2)

Година	Значајни откритија и обележја во развојот на терапија на дијабетес
1772	Растителна дрога од билката ждралка (<i>Galea officinalis</i> , Fabaceae) е користена за третман на симптоми на дијабетес
1844-1861	Идентификација и синтеза на гуанидин, органска супербаза (pKa > 13)
1878-1879	Синтеза на бигванидин, органска супербаза (pKa ₁ > 12.7)
1918	Докажано дејство на гуанидин врз намалување на нивото на шеќер на модели на животни
1922	Синтеза на диметилбигванидин (метформин)
1926-1928	Докажано дејство на галегин и синталин врз намалување на нивото на глукоза во крвта кај популации животни и луѓе
1929	Метформин и останати бигванидински деривати дејствувале на намалување на ниво на глукоза во крвта на модели на животни
1930-1940	Флукуации во примена на деривати на гуанидин во третман на дијабетес поради нивната токсичност и почеток на терапија со инсулин
1944-1947	Прогуаниј (Палудрине), антималяриј со гуанидинска структура, се потврдил на животински модели дека го намалува нивото на глукоза во крвта
1949-1950	Метил дериват на бигванидин (флумаин), при тестирање на неговата антималяријска активност во третман на маларијска треска во Филипини, согледана е неговата активност врз намалување на нивото на глукоза во крвта
1956	Фокус на проучување на механизмот на дејство на гуанидински структури на лекови врз намалување на нивото на глукоза во крвта
1957	Прва публикација за улогата на метформинот во третман на дијабетес
1957-1959	Извештај за фенформин и буформин во третман на дијабетес
1958	Метформинот првпат е воведен во третман на дијабетес во Велика Британија и другите европски држави
1958-1964	Дополнителни клинички тестирање за дејството на метформинот врз специфични групи на дијабетичари
1968	Прва клиничка студија од широк размер и споредбена методологија, спроведена во Велика Британија
1977-1980	Во повеќе држави се напушта примената на фенформин и буформин, бигванидински лекови за третман на дијабетес, поради нивниот зголемен ризик за предизвикување на лактатна ацидоза
1980-1994	Lipha Pharmaceuticals првпат иницира во соработка со US FDA (Федералната агенција за лекови и храна на САД) да се разговара за научните достигнувања и клиничкиот исход од терапија со орални антидијабетици
1994-1995	Метформин е одобрен од страна на US FDA (1994), а достапен е како медикамент за издавање и примена во терапија на дијабетес САД во 1995
1995-1996	Клучни публикации го потврдиле соодносот на бенефитот/ризиот од примена на метформин во третман на дијабетес тип 2
1995-2000	Bristol-Mayer Squibb (BMS) воведува едукативна кампања со програмска содржина за унапредување на квалитетот на живеење на пациенти со дијабетес тип 2 под терапија со метформин
1998	Британската UKPDS студија го истакнува поволниот ефект од долготрајна терапија со метформин врз метаболизмот и намалување на ризикот од појава на кардиоваскуларни нарушувања
2000-2002	Првпат одобрена во САД е фармацевтска дозирана форма со модифицирано ослободување на лековитата супстанција (ретард), од типот на комбиниран препарат во кој метформинот е главна лековита супстанца, чии профил на дисолуција со нејзино одложено ослободување во текот на времето
2002	Во рамките на програма за заштита од појава на дијабетес, докажано е влијанието на метформин врз развојот на преддијабетесна состојбата (нарушена толеранција на глукоза) за проценка за појава на дијабетес тип 2
2005	Меѓународната федерација за дијабетес препорачува метформин да биде лек од прв избор за третман на намалување на ниво на глукоза во терапија на дијабетес тип 2
2008	Британската UKPDS продолжена студија дополнително го потврдува влијанието на од терапија со метформин врз намалување на ризикот од развој на кардиоваскуларни компликации кај пациенти со дијабетес тип 2
2011	Метформин е воведен на листата на есенцијални лекови, издадена од страна на Светската здравствена организација (СЗО)



Слика 1. Влијание на структура на метформин врз механизмите на неговото дејство и неговиот биофармацевтски профил

студии, а истовремено искористување на фармакокинетските и фармакодинамските профили, како и профилот за безбедноста на лекот, што биле потврдени во претходно спроведените претклинички студии, при самиот развој на истиот лек.

Последните научни достигнувања во дополнителното расветлување на механизмите на дејство на метформинот, првично развиен како бигванидински дериват и успешно докажан лек од прв избор за орална терапија на дијабетес тип 2, со што е постигнато тој да е најшироко застапен лек и со најголем обрт во прометот на пропишани лекови, ја оправдуваат терапијата со овој лек и во третмани и на многу други болести и нарушувања (1).

Како низ хронолошкиот развој на антидијабетични лекови, метформинот се наметнал како лек од прв избор за орална терапија на дијабетес тип 2?

Во табела 1 е претставен хронолошки развојниот пат на антидијабетичните лековите и нивната еволуција, низ која метформинот, преку спроведените клинички студии, се наметнал како лек од прв избор за орална терапија на дијабетес тип 2. (2)

Како молекулската структура на метформинот влијае на различните механизми на неговата фармаколошка активност, што ја детерминира неговата повеќаменска терапевтска апликација?

Бигванидинската структура на метформинот, формирана со кондензација на две молекули на

гванидин, претставува π -конјугиран систем од четири речиси еквивалентни amino групи, помеѓу кои е распределен позитивниот полнеж, кој влијае метформинот да егзистира во три резонантно стабилизирани форми: метформиниум монокатјон, метформиниум дикатјон и неутрална форма на метформин (Слика 1). (3)

Монопротонираниот и дипротонираниот метформиниум катјон се присутни во состав на солите кои ги формираат, во дел од кои се искористуваат неговите комерцијално достапни форми за развој на фармацевтските формулации. Во прилог на ова, високата вредност за првата константа на дисоцијација (pK_{a1}) и големата разлика до вредноста за втората константа за дисоцијација (pK_{a2}), придонесува метформин да е исклучително силна база (супербаза), многу посилна база во споредба со амоњакот, во широкото подрачје за pH-вредности.

Метформин = L; $[HL]/[L][H] pK_{a1}(N-H^+) \sim 12,40$; $[H_2L]/[HL][H] pK_{a2}(N-H^+) = 2,96$ (извор: NIST database).

Постоење на неутрална форма на метформин е докажана во раствор, но таа не е досега изолирана во цврста состојба, што се потврдува и со отсуство на структура на чист метформин во Базата за податоци за кристални структури на органски соединенија на Кембриџ (извор: необјавени истражувања на авторот).

Според Биофармацевтскиот систем за класификација на лековите (BCS), метформин припаѓа во



класата III на лекови со висока вредност за растворливост, но со ниска пермеабилност. По оралната администрација на метформинот, забележаните многу пониски вредности за брзината за неговата апсорпција низ дуоденумот во однос на брзината со која се елиминира од плазмата, се должи на фактот дека самата апсорпција е зависна од расположливата доза на самото место на апсорпција т.е. процесот зависи од количеството на лекот, чиешто некомплетно искористување упатува дека самиот процес на апсорпција е зависен од интестинални транспортери за активен транспорт на маса на лекот. Генетски детерминирани влијанија за намалување на присуството на транспортерите за органските катјони (ОСТ) при ниски рН-вредности, како што е во луменот на дуоденумот, без разлика на нивната висока експресија во црниот дроб и бубрезите, каде што се одговорни за елиминација на органските катјони од системската циркулација, го ограничува обемот на апсорпцијата на метформинот. (4) За апсорпција на метформин најодговорни се транспортерите за моноамини низ мембрани во плазма (PMAT) што се одвива четирикратно повеќе во обем при рН 6,6 во споредба со дел од интестинум каде што рН е 7,4 (5).

Во процесот на ослободување на метформин во облик на сол од дозираните фармацевтски форми администрирани перорално, дополнително протонирање на монопротонираната форма на метформин (метформиниум моно-катјон), што се случува

при силно кисела рН-средина во желудникот, влијае на зголемениот обем на хидратизација на самиот монокатјон, со што му се зголемува и хидродинамскиот радиус на катјонот, што пак понатаму води до забавен пренос на маса т.е. дифузија на таквите хидратизирани катјони во процесот на дисолуција од површината на таблета кон внатрешноста на биолошкиот медиум за растворање (6).

За разлика од антидијабетиците на база на сулфонилуреа, метформинот не го стимулира ослободувањето на инсулинот, туку влијае на намалено ослободување на глукоза од црниот дроб т.е. директно влијае на инхибицијата на процесот на гликонеогенеза, но истовремено влијае на активација на АМРК системот, како и целно дејствува во интеракции со митохондријалниот комплекс I (слика 2).

При воспоставување на интеракција лек-место на негово дејствување при што се менува динамиката со која се одвива конформациската промена во структурата на местото на поврзување на лекот, а со тоа се изменува и неговата функција во пренос на сигнал кој води или до метаболна промена, или до генетска промена, или до промена во терапевтскиот одговор, или изменет или потенциран страничен ефект на лекот. Затоа различни генетски и епигенетски влијанија на интеракциите, што лекот ги воспоставува со неговото специфичното место на делување, индиректно влијаат и на терапевтскиот

одговор на истиот тој лек. Со цел да може да се согледа поврзаноста на генотипот на поединецот со фенотипските ефекти од терапевтскиот одговор на метформин, искористени се АМР-активирачка протеин киназа (АМРК β) и дипептидил-дипептидаза (DPP4) како матрица т.е. образец за воспоставување на интермолекуларни интеракции со секој од 7000 протеини во составот на човековиот организам, различни по својата структура, а во улога на целни места за поврзување со метформинот. Овој протеински пристап, преку кој се согледани лек-лиганд интеракциите придонесува да се согледа како влијанието на мутација врз промена на аминокиселинскиот состав ќе влијае врз изменета активноста на лекот, што за истиот води и до нова фармакотерапевтска индикација. (7)

Хелирачкото дејство на бигванидната структура на метформинот придонесува овој лек да формира органометални координативни соединенија со метални катјони, пример со јоните на бакарот во состав на митохондриалниот комплекс I. (8) На овој начин метформинот влијае врз експресија на гени, поттикнување на инхибицијата на процесот на оксидативна фосфорилација, што последователно води до активација АМРК, на продукција на глукоза, глуконеогенеза, респираторните механизми во митохондриите, што има реперкуси во антиканцерните и антиинфламаторните дејствувања на метформинот. На овој начин, преку различни механизми на дејство, се потврдува потенцијалната пренамена на метформин, веќе етаблираниот орален антидијабетик, за терапија во третман на определени типови на малигни пролиферативни заболувања. (9)

Литература

1. Pryor, Rosina, and Filipe Cabreiro. "Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets." *The Biochemical journal* vol. 471,3 (2015): 307-22.
2. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1566-1576



3. Kaljurand, I., Kõutt, A., Soovaäli, L. et al. (2005) Extension of the self-consistent spectrophotometric basicity scale in acetonitrile to a full span of 28 pKa units: unification of different basicity scales. *The Journal of Organic Chemistry*, 70, 1019–1028.
4. Wang DS, Jonker JW, Kato Y, Kusuhara H, Schinkel AH, Sugiyama Y., Involvement of Organic Cation Transporter 1 in Hepatic and Intestinal Distribution of Metformin, *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Aug;302(2):510-5
5. Zhou M, Xia L, Wang J. 2007. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. *Drug Metab Dispos* 35:1956–1962
6. Dokoumetzidis, A., Macheras, P., A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System, *Int. J.Pharm.* 321 (2006) 1–11
7. Hart, T. et al. Toward Repurposing Metformin as a Precision Anti-Cancer Therapy Using Structural Systems Pharmacology. *Sci. Rep.* 6, (2016) 20441;
8. Logie L, Harthill J, Patel K, Bacon S, Hamilton DL, Macrae K, McDougall G, Wang HH, Xue L, Jiang H, Sakamoto K, Prescott AR, Rena G., Cellular responses to the metal-binding properties of metformin., *Diabetes*. 2012 Jun;61(6):1423-33
9. Pernicova I, Korbonits M., Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer, *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Mar;10(3):143-56.



Употреба на инхибитори на протонска пумпа – во профилактични цели при секојдневна употреба на терапија со НСАИЛ

Д-р Јусуф Вејсели – ГОБ „8 Септември“



Гастроинтестиналниот систем претставува многу комплексен систем, со чија помош се одвива комплетниот процес на дигестија на храната. Во денешно време, тема од интерес е процесот на дигестија на храната во желудникот т.е. создавањето на желудочниот сок - хлороводородната киселина, кој се лачи цело време (1-1,5 литри на ден) и се засилува во текот на процесот на дигестија. Поради самиот ензимски состав на хлороводородната киселина, важно е да се воспостави баланс на процесот на нејзино лачење.

Зголеменото лачење на желудочната киселина кај пациентот дава разновидни симптоми, почнувајќи од епигастрични болки, наузеа, vomitus, подуеност, регургитација, опстипација и многу други симптоми. Поради тоа, важно е да се обрне внимание на овој процес и на сите состојби кои доведуваат до зголеменото лачење на хлороводородната киселина, како што се зголемената и долготрајна употреба на НСАИЛ, гастричен и дуоденален улкус, гастроезофагеална рефлуксна болест, езофагитис, акутен и хроничен панкреатитис и многу други состојби.

НСАИЛ го редуцираат создавањето на хормонот простагландин (кој што во нормални услови доведува до зголемено лачење на гастричен мукус и многу други супстанции кои ја неутрализираат хлороводородната киселина), поради што кај пациенти кои примаат секојдневна терапија на НСАИЛ, вклучително и ацетисалицилна киселина, протективното лачење на мукус е намалено и од таа причина потребно е да спроведат превентивни мерки, како употреба на протективна терапија со инхибитори на протонска пумпа. Гастропротекцијата со инхибитор на протонска пумпа е особено важна за пациенти со умерен или висок ризик за настанување на несакани гастроинтестинални настани. Пациентите со умерен ризик пријавуваат присутни 1-2 од следните ризик фактори: возраст > 65 години, употреба на висока доза на НСАИЛ, историја на претходен улкус без компликации и истовремена употреба на ацетилсалицилна киселина (вклучувајќи и употреба на кортикостероиди или антикоагуланси во ниска доза). Пациентите со висок гастроинтестинален ризик пријавуваат присуство на повеќе од два ризик фактори и имаат историја на неодамнешен улкус со компликации. Инфекцијата со *H. pylori* од друга страна е дополнителен и независен ризик-фактор. Пациенти со историја на улкуси кои имаат потреба од терапија со НСАИЛ потребно е да се тестираат за присуство на *H. pylori*. Доколку тестот за *H. pylori* е позитивен, потребно е да се примени ерадикациска терапија.

Самите симптоми што се појавуваат кај пациентите со зголемена секреција на желудочна киселина и нивниот интензитет значително можат да доведат до нарушување на квалитетот на секојдневниот живот кај пациентите. Употребата на НСАИЛ не треба да се занемари и особено е важно е да се напомене дека при употребата на НСАИЛ, компликациите од нивната употреба може да се јават без претходно предупредување, дури и при краткотрајна примена во период од 30 дена.

* НСАИЛ- нестероидни антиинфламаторни лекови

Референци:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891010/>;

Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology;

Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728 – 738;

<https://westsexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/01-gastro-intestinal-system/3034-ppi-advisory-guidance-on-when-to-initiate-with-nsaids/file> Mandurino-Mirizzi A¹, Leonardi S², Melloni C³ *Minerva Endocrinol.* 2017 Sep;42(3):228-237. doi: 10.23736/S0391-1977.16.02571-2. Epub 2016 Nov.



ICE[®] POWER

**ЗА БРЗО ОСЛОБОДУВАЊЕ
ОД БОЛКА**



Болки и повреди при:

- Физички напор
- Спорт
- Истегнувања
- Исчашувања
- Реума
- Реуматоиден артрит
- Болки во зглобовите

- Спортски повреди
- Ишијас
- Лумбаго
- Спондилоза
- Артритис
- Остеоартрит



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.

Виртуелно 50. Генерално собрание на ЕВРОПСКАТА АСОЦИЈАЦИЈА НА БОЛНИЧКИ ФАРМАЦЕВТИ



Христина **Христовска**, дипл. фарм.
ПЗУ „Диамед Македонија“ - членка
на Диаверум групацијата

Во услови на светска пандемија на ковид-19, на 2 и 3 октомври 2020 година, преку виртуелна зум-конференција, беше одржано јубилејното 50. Генерално собрание на Европската асоцијација на болнички фармацевти (ЕАНР). На собранието присуствуваа претставници од 33 европски земји, односно сите членки на Асоцијацијата, освен Луксембург и Полска. Јас присуствував на виртуелната конференција како претставник на Македонската асоцијација на болнички фармацевти.

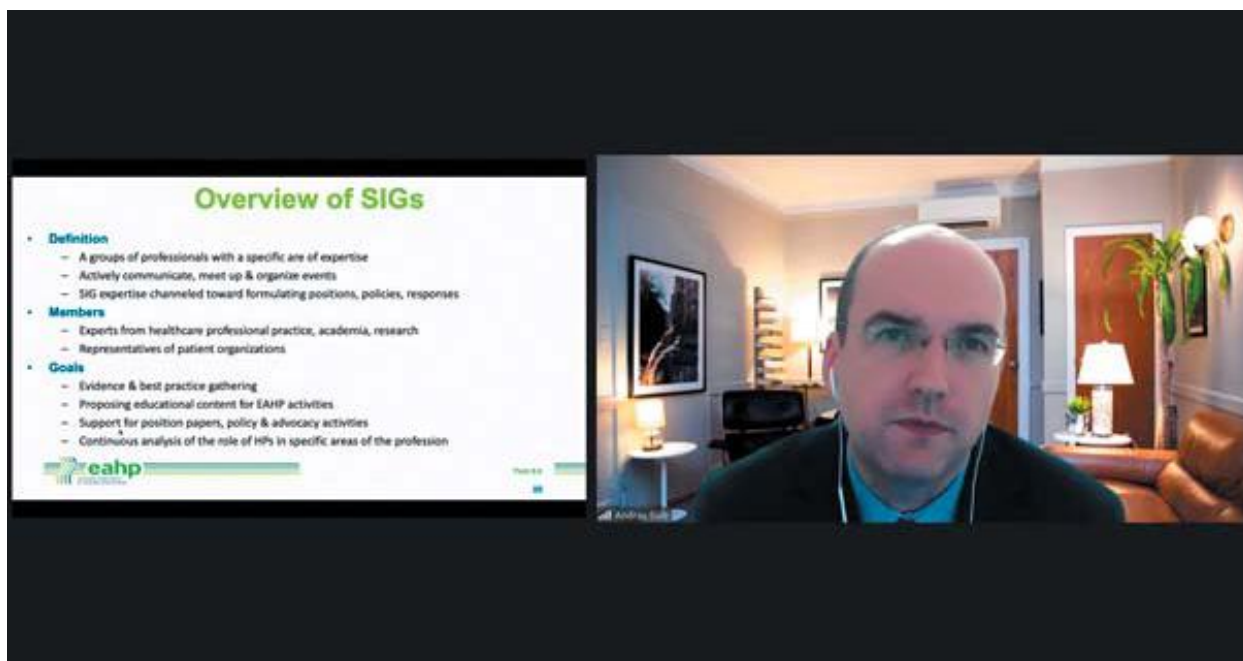
Собранието започна, како и секогаш, со извештај на претседателот Петр Хорак од Чешка за активностите кои се случувале во тек на претходната година. Тој се осврна на предизвиците со кои се соочи ЕАНР како организација, како и сите болнички фармацевти во Европа, во тек на светската здравствена криза предизвикана од ковид-19. Нагласи дека меѓу приоритетите на ЕАНР ќе остане решавањето на проблемот со недостатоците со лекови, кој за време на кризата стана уште понагласен.

Петр Хорак рече дека од ковид-19 беа силно погодени едукативните активности на Асоцијацијата.

Беа откажани Конгресот и сите академски семинари во 2020 година, и изрази надеж дека во иднина учењето на далечина ќе отвори нови можности за ЕАНР и нејзините членки. Тој го нагласи големиот ангажман на европските фармацевтски организации за време на кризата, размената на информации поврзани со болеста на европско и светско ниво, како и вклучувањето на ЕАНР со неколку платформи поврзани со ковид-19, како што е ЕАНР COVID-19 Resource Centre (<https://www.eahp.eu/hp-practice/hospital-pharmacy/eahp-covid-19-resource-centre>).

И извршната директорка Џени де Гриф во својот извештај се осврна на големото влијание што светската пандемија го имаше врз работата на ЕАНР. Таа истакна дека е многу веројатно дека и конгресот што треба да се одржи следната 2021 година ќе биде одржан на виртуелен начин, или во најдобар случај, комбинирано.

Потоа имаше најава за Synergy сертификационите семинари - дека семинарот што требало да биде одржан во Грција оваа година е презаказан за јуни следната година, а за следната година се планира и уште еден Synergy семинар, кој ќе се одржи во Франција на тема „Управување со медицински средства од страна на болничките фармацевти“.



Ненад Миљковиќ од Србија, член на Одборот на ЕАНР, го поднесе својот извештај за напредокот на новиот проект на ЕАНР за акредитирана едукација на европските фармацевти, наречен ЕСРPhA (European Council for Pharmacy Education Accreditation).

Андраш Шуле од Унгарија, член на Одборот на ЕАНР, нè извести за идејата да се оформат т.н. групи од посебен интерес (SIG – Special Interest Groups), со што се очекува понатамошно развивање на едукативните активности на ЕАНР. Тие би се занимавале со собирање на докази и разгледување на најдобрите европски фармацевтски практики, со цел развивање на нови едукативни содржини кои би биле во тек со новите технологии во фармацијата и медицината. Тој ја нагласи важноста за поголемо инволвирање во овие групи и на одредени организации на пациенти, со што би се стекнале нови информации кои им се потребите на тие пациенти. Една од темите кои биле разгледувани да ги работат овие групи била радиофармацијата, а од делегатите на Собранието беше предложено да се размисли за теми како клинички вештини, препишување на лекови и улога на симулации во фармацевтската едукација, кои би биле од корист за развој на фармацевтите кои се во првите линии на работа со пациентите.



На Собранието, како и секогаш, се дискутираше за темите од интерес на болничките фармацевти за кои се поднесуваат документи (position papers) во кои се изнесува ставот на болничките фармацевти и се врши лобирање во Европската комисија и Европскиот парламент. Овој пат беше обрнато внимание на две теми: *Безбедноста на пациентиите и Изработката на фармацевтски ирејарии*.

Во однос на ажурирање на документот за *Безбедноста на пациентиите* по 9 години од неговото поднесување во Комисијата, се обрна внимание на неколку клучни точки: 1. Редуцирање на медицинските грешки, 2. Closed loop medication management – процес кој интегрира автоматизирани и интелигентни системи во процесот на управување со лековите, 3. Континуирана нега и проверка на терапија при прием на пациентите и нивно преминување од еден во друг оддел, 4. Усогласеност на терапијата со потребите на пациентот (concordance - <http://www.concordance.org/about/>), 5. Соработка меѓу сите здравствени работници, 6. Болнички инфекции.

Во документот за *Изработка на фармацевтски ирејарии*, кој ќе биде поднесен првпат во Европската комисија, се обрнува внимание на следните секции:

1. Важноста на фармацевтските изработки за потребите на индивидуални пациенти,
2. Вклучување на болничките фармацевти во изработка на персонализирани лекови,
3. Прилагодување на едукацијата и обуките на зголемената потреба од персонализирана терапија,
4. Инволвирање на болничките аптеки во реконституција на лекови,

5. Улогата на болничките фармацевти во подготовка и користење на медицински производи со напредна терапија, базирана на гени, ткива или клетки (ATPM – advanced therapy medicinal products).

Во рамките на ЕАНР се одобруваат и мали грантови за проекти од областа на болничката фармација. Претходната година овој грант го добил проектот *Implementation of Medication Reconciliation in Estonia, Latvia and Finland in Co-Operation with Sweden and United Kingdom*. Оваа година од три предлог-проекти грантот го доби предлогот на Србија за проектот *Implementation of Antibiotic Reconstitution/Dilution Database in Serbia, Croatia, Slovenia, Bosnia and Herzegovina, North Macedonia and Montenegro in Co-Operation with Spain*.

На Собранието беше избран и идниот претседател, Андраш Шуле од Унгарија, кој веќе подолг период е многу активен во рамките на Асоцијацијата. Тој следните девет месеци ќе работи заедно со сегашниот претседател и потоа ќе ја преземе должноста. Андраш Шуле изрази благодарност за изборот и ги изрази своите аспирации за понатамошен раст и развој на ЕАНР, преку зголемување на едукативните активности за фармацевтите, продлабочување на врските со останатите фармацевтски организации и зголемување на лобирањето во рамките на ЕУ за препознавање на улогата на болничките фармацевти во подобрување на исходот на пациентите во болниците.

Српскиот колега Ненад Миљковиќ беше избран за нов финансов директор на ЕАНР, што од досегашното искуство би значело дека, со завршување



на мандатот на Андраш Шуле, тој би требало да биде следниот претседател на Асоцијацијата.

Собранието заврши со надеж дека следната година пандемијата со ковид-19 ќе биде ставена под контрола и следното Генерално собрание ќе може да се одржи во нормални услови.





Антивирусно

Имуномодулаторно

ДВОЈНА МОЌ

за респираторни инфекции

Индикации: лекување или регулирање на клеточниот имунитет, имунодепресија или дисфункција, како и клиничките симптоми поврзани со: примарни и секундарни вирусно респираторни инфекции и имунодепресивни состојби; инфекции предизвикани од: варицела, херпес симплекс, херпес зостер, цитомегаловируси и Епштајн-Бар вирусот; генитални брадавици; HPV инфекции; вирусни хепатити; субакутен склерозирачки паненцефалитис. **Дозирање:** 50mg/kg телесна тежина дневно, поделено во три дози.

Пакување: таблети 50 x 500 mg; сируп 150 ml.

Начин на издавање: во аптека, на лекарски рецепт.

Број на одобрение за ставање на лекот во промет: таблети 11-10801/2 од 19.6.2019; сируп 11-10800/2 од 19.6.2019.

САМО ЗА ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ. ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ Е ДОСТАПЕН НА БАРАЊЕ.



ewopharma

Евофарма АД – Претставништво Скопје
Ул. Антон Попов бр.3/2-3, 1000 Скопје
Тел: 02/5113599 | e-mail: info@ewopharma.mk

 **ISOPRINOSINE**®

Дали обезноста е медицински проблем кој треба да се третира?



Д-р Катерина **Адамова**,
супспецијалист ендокринолог, магистер по јавно здравје

ЈЗУ Универзитетска клиника за ендокринологија,
дијабетес и метаболички нарушувања, Скопје

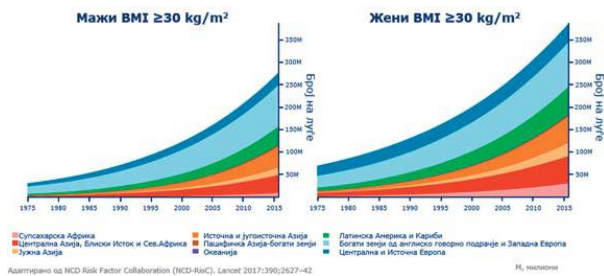
Нарушувањата во исхраната, во кои спаѓаат потхранетоста, зголемената телесна тежина и обезноста, заедно со групата на незаразни болести имаат големи здравствени и економски импликации на секое ниво во општеството. Најсовремените научни истражувања укажуваат дека обезноста не е само болест на животниот стил туку е комплексна состојба предизвикана од сплет на повеќе социолошки, психолошки и биолошки фактори. Поголемиот дел од светската популација живее во држави каде што стапката на смрт поради натхранетост и обезност е драстично поголема од стапката на смрт поради потхранетост.

Стапките на натхранетост и обезност се зголемуваат низ цел свет со децении. Според податоците на Светската здравствена организација¹, обезноста речиси за три пати е зголемена од 1975 година. Во 2016, повеќе од 1,9 милијарда возрасни, над 18

години биле со зголемена телесна тежина. Од нив, обезни биле преку 650 милиони. Во групата на возрасни над 18 години, 39% биле натхранети во 2016 година, а 13% биле обезни.

Обезноста е застапена и во детската возраст. Преку 340 милиони деца и адолесценти на возраст од 5 до 19 години биле натхранети или обезни во 2016 година. Преваленцијата во оваа група драстично се зголемила од само 4% во 1975 година на дури 18% во 2016 година. Овој пораст е идентичен и кај момчињата и кај девојчињата, односно 18% од девојчињата и 19% од момчињата биле со зголемена телесна тежина. Исто така, додека во 1975 година помалку од 1% од децата и адолесцентите на возраст меѓу 5 и 19 години биле обезни, во 2016 година повеќе од 124 милиони деца и адолесценти биле обезни, односно тој процент е зголемен на 6% за девојчињата и 8% од момчињата. Тоа што загрижува е дека и најмладите, на возраст под 5 години не се поштедени од оваа пандемија, бидејќи дури 38 милиони деца под 5 годишна возраст биле натхранети или обезни во 2019 година.

Генерално кажано, околу 13% од светската адултна популација во 2016 година била обезна (11% мажи и 15% жени).



Графикон бр. 1 Растечка стапка на обезност во светот

Денес глобално, бројката на луѓе кои се натхранети или обезни е поголема од бројката на луѓе кои се потхранети. Ова се забележува во секој регион на СЗО, освен делови на супсахарска Африка и Азија. Но, забележливо е дека во сите региони стапката на обезност има растечки тренд (графикон бр.1).

Обезноста е сè повеќе присутна и кај популацијата во нашата држава. Податоците на Институтот за јавно здравје на РМ од 2017 покажуваат дека 62,7 % од мажите и 48,4 % од жените на возраст над 18 години имаат зголемена телесна тежина, а обезни се 19,6 % и 17,2 % од нив, последователно². Споредбените податоци од спроведувањето на Иницијативата на СЗО за следење на дебелината кај децата во Европа (COSI) во Македонија за 2010 и 2016 година, укажуваат на зголемување на преваленцијата на зголемена телесна тежина или обезност во 2016 споредено со 2010 година и тоа кај машките деца од 37,9 на 39,4 %, а кај девојчињата од 31,5 на 32,9 %. Преваленцијата на дебелина е зголемена кај момчињата од 19,5 на 20,5 %, а кај девојчињата од 13,1 на 15,2 %.

Дефиниција на обезноста

„Обезноста не е само болест, сама по себе, туку и показател на други болести“. Овие зборови се препишуваат на старогрчкиот лекар Хипократ, кој живеел пред 2400 години и се смета за татко на медицината. Неговата дефиниција многу наликува на современата, т.е. на Европската асоцијација за обезност (EASO), според која обезноста претставува прогресивна болест, која сериозно влијае на индивидуата и општеството и е отворена врата кон други болести. Според СЗО обезноста е хронична, прогресивна болест со тенденција за релапс и бара акција заради превенција и контрола на оваа епидемија.

Обезноста претставува преголема акумулација на масти. Основната причина лежи во енергетскиот дисбаланс помеѓу внесот на калории и потрошувачката на калории. На глобално ниво се забележува зголемен внес на високо калорична храна, богата со масти и шеќери, но во исто време и зголемување на физичката неактивност, заради седечкиот начин на работа и транспорт, како и забрзаната урбанизација.

Табела бр. 1 Класификација на исхранетост

СЗО класификација	BMI (kg/m ²)	Кардиоваскуларен ризик
Потхранетост	<18,5	
Нормална тежина	18,5–24.9	Низок
Натхранетост	25,0–29.9	Умерен
Обезност I степен	30,0–34.9	Висок
Обезност III степен	35,0–39.9	Многу висок
Обезност III степен	≥40,0	Висок висок

Процентот на масно ткиво во телесна тежина нормално изнесува 15-20% кај мажи и 20-25% на жени. За проценка на степенот на исхранетост се користи индекс на телесна маса – BMI (Body Mass Index), кој е изразен како тежина изразена во килограми, поделено со квадратот на телесна висина изразена во метри (табела бр.1).

Постојат полови разлики во дистрибуцијата на масното ткиво. Кај жените тоа е поизразено во долниот дел на телото, во предел на задник и колкови и се нарекува гиноиден тип на дебелина (во форма на круша), додека пак кај мажите масното ткиво се сретнува повеќе во горниот дел од телото, во предел на рамена, граден кош и стомак и се нарекува андроиден тип на дебелина или висцерален (во вид на јаболко). Висцералниот тип на дебелина (централна дебелина) е тој кој го зголемува ризикот за други болести. Затоа е важна негова проценка, која се прави со мерење на обем на половина. Кај мажи таа не смее да е поголема од 94 cm, додека кај жени таа не смее да е повеќе од 80 cm. Поголем обем на половина е асоциран со зголемен ризик од бројни коморбидитети и компликации поврзани со обезноста.

Компликации од обезноста

Обезноста е асоцирана со преку 200 компликации, афектирајќи мултипни органи и системи. Најчести се коронарна срцева слабост, дијабетес мелитус тип 2, карцином, хипертензија, астма, мозочен удар, пулмонална емболија, остеоартритис, болка во грб, холелитијаза, депресија, но и полицистичен оваријален синдром и инфертилитет. Во 2009 година е објавена студија³ во која е направена анализа на ризик од развивање на коморбидитет заради обезност, по пол. Докажано е дека релативниот ризик (RR) за развој на дијабетес мелитус тип 2 поради обезност е најголем, посебно кај женскиот пол. Потоа следуваат кардиоваскуларните заболувања, повторно поизразено кај женскиот пол, како и холелитијазата (табела бр.2).



Табела бр. 2 – Релативен ризик за коморбидитет поради обезност³

Коморбидитет	RR мажи	RR жени
Дијабетес мелитус тип 2	6,7 [5,6–8,2]	12,4 [9,0–17,1]
Коронарна артериска болест	1,7 [1,5–2,0]	3,1 [2,8–3,4]
Конгестивна срцева слабост	1,8 [1,2–2,6]	1,8 [1,1–3,0]
Хипертензија	1,8 [1,5–2,2]	2,4 [1,6–3,7]
Мозочен удар	1,5 [1,3–1,7]	1,5 [1,3–1,7]
Остеоартритис	4,2 [2,7–6,4]	2,0 [1,9–2,0]
Болести на жолчно кесе	1,4 [1,0–2,0]	2,3 [1,2–4,6]

Обезноста е асоцирана и со намалување на животниот век. Студиите укажуваат дека зголемениот ВМИ е асоциран со намален животен век и до 10 години. За секои 5kg/m² зголемен над 25 kg/m², има зголемување за 30% на вкупниот морталитет⁴.

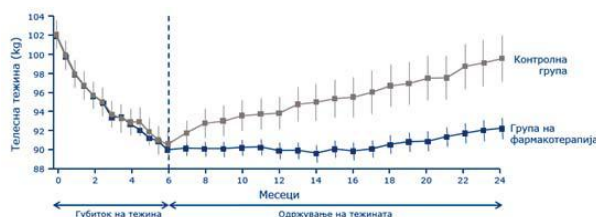
Предизвици во долгорочно справување со обезноста

Одржувањето на ритамот на намалување на телесната тежина и понатаму одржување на тежината е голем предизвик, затоа што физиолошкиот одговор на губење на телесната тежина е враќање на

истата⁵. Губитокот на телесната тежина го нарушува хомеостатскиот систем на телото, кој го контролира апетитот, енергетскиот внес и потрошувачката на калории, а што од друга страна доведува до зголемување на апетитот и намалување на брзината на метаболизмот^{6,7}.

Губењето на телесна тежина кај обезните луѓе доведува до промена на хормоните на апетит, што доведува до зголемување на чувството на глад и желбата да се јаде, уште цела година после намалената ТТ.

Затоа е потребен соодветен долготраен план за правилен третман на обезноста, а со цел за континуирано и долготрајно одржување на намалената телесна тежина. Студиите укажуваат дека пациентите кои се поставени на фармаколошка терапија за третман на обезност, ја одржуваат намалената телесната тежина. За разлика од нив, пациентите од контролната група, кои по постигнување на целната телесна тежина, во периодот на следење повторно ја покачиле истата⁸ (графикон бр.2).



Графикон бр. 2 Ефект на фармакотерапијата во одржување на телесната тежина

Табела бр. 3 - EASO Препораки за третман на обезност кај возрасни, 2015 година

BMI, kg/m ²	Обем на половина, cm		Коморбидитети
	Мажи <94 Жени <80	Мажи ≥94 Жени ≥80	
25,0–29,9	МЖС	МЖС	МЖС ± Л
30,0–34,9	МЖС	МЖС ± Л	МЖС ± Л ± БХ
35,0–39,9	МЖС ± Л	МЖС ± Л	МЖС ± Л ± БХ
≥40,0	МЖС ± Л ± БХ	МЖС ± Л ± БХ	МЖС ± Л ± БХ

Упатства и препораки за третман на обезноста

Според препораките на Европското здружение за обезност (EASO) од 2015 година⁹, потребна е иницијална проценка на ВМI, обем на половина и присуство на коморбидитети за донесување одлука за понатамошен третман на обезноста или натхранетоста кај пациентите, која може да биде промена на животен стил, со диета и физичка активност, фармаколошка или со баријатриска хирургија (табела бр.3).

Фармаколошка терапија за третман на обезност се препорачува кај натхранети луѓе доколку имаат коморбидитети, кај обезни од прв степен доколку имаат централна дебелина или коморбидитети, како и ка сите со обезност од втор и повисок степен. Баријатрична хирургија (хирурушки интервенции на желудникот кои имаат за цел да го лимитираат внесот на храна) се препорачува кај луѓе со обезност од втор степен и коморбидитети и за оние со степен 3.

Во светски рамки се регистрирани повеќе лекови за медицински третман на обезност, прикажани во табела бр.4. Во Македонија се достапни само orlistat и liraglutide од 3 mg. Тие се разликуваат меѓусебно по механизмот на дејство и по потенцијалот за губење на тежина. Orlistat предизвикува блокирање на апсорпцијата на липидите во цревата и нивно исфрлање преку изметот и на таков начин предизвикува губиток на енергија. Овој губиток е сепак условен и од самиот внес на масти со исхраната. Потенцијалот за губење на тежина со orlistat е скроман (2-3%). Достапен е под заштитените имиња Ксеникал и Али. Liraglutide е лек од групата на GLP-1 (Glucagon Like Peptid-1) рецептор агонисти со комплексен механизам на дејство. Во помали дози од 1,2 и 1,8 mg се користи за третман на дијабетес тип 2 и е регистриран под заштитено име Виктоза, додека во повисока доза од 3 mg е индициран за третман на обезност и е регистриран под заштитено име Саксенда.



Табела бр. 4 – Регистрирани лекови за третман на дијабетес во Европа, САД и Македонија

Фармаколошки опции за третман на обезност

	🇪🇺	🇺🇸	🇲🇰	Механизам на дејство	Индикации
Orlistat (Xenical [®] , Alli [®])	✓	✓	✓	Губиток на енергија	
Phentermine [®] (Adipex-P [®] , Suprenza [®])	✗	✓	✗	Супресија на апетит	Како дополнување на диетата и физичка активност за хроничен третман на обезност при
Phentermine/topiramate (Qsymia [®])	✗	✓	✗	Супресија на апетит	
Lorcaserin (Belviq [®] , Belviq XR [®])	✗	✓	✗	Супресија на апетит	а) обезност BMI ≥30 kg/m ²
Naltrexone/bupropion (Mysimba [®] , Contrave [®])	✓	✓	✗	Супресија на апетит	б) надхранетост BMI ≥27 kg/m ² со коморбидитети
Liraglutide 3.0 mg (Saxenda [®])	✓	✓	✓	Супресија на апетит	
Sibutramine (Meridia [®])	✗	✗	✗	Супресија на апетит	n/a

Механизмот на губење на тежина со liraglutide од 3 mg е преку супресија на апетитот и намален внес на храна заради чувство на ситост (го забавува гастричното празнење). Со овој лек е постигната просечна редуција на тежината до 9%.

Ефекти од губење на телесна тежина

Обезноста е медицински проблем кој е неопходно да се третира со цел да се намалат сите ризици кои се поврзани со неа. Со обезноста често се асоцирани многу коморбидитети како што се дијабетес тип 2, кардиоваскуларни компликации и смртност, зголемување на липидите, зголемување на крвниот притисок, болести на жолчното кесе, краткотраен престанок со дишење во сон (слип апнеа), проблеми со зглобовите, хронична грбна болка, депресија и др.

Покажано е дека и умерено губење на тежината од 5 до 10 % може поволно да влијае врз коморбидитетите кои се асоцирани со обезноста, како што е прикажано подолу во графикон бр. 3.

Губењето на тежина и одржувањето на ова намалување на тежината на подолг рок се неопходни кај луѓето со обезност со цел зачувување на целокупното физичко и психичко здравје и подобрување на квалитетот на живот. Потребно е да се искористат сите препорачани опции за третман на обезноста за остварување на оваа цел.



Користена литература:

СЗО- обезност https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1, пристапено во декември 2020
 Спироски И, Исхраната јавното здравје, состојба, политики и предвидувања Архиви на јавно здравје, vol.* No1 2016
 Guh et al. BMC Public Health 2009; 9:88
 Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009; 373:1083–1096
 Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med. 2011; 365:1597–1604
 Greenway F. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. International Journal of Obesity 2015; 39:1188–1196.
 Lenard N and Berthoud H. Central and Peripheral Regulation of Food Intake and Physical Activity: Pathways and Genes. Obesity. 2008; 16(Suppl 3):S11–S12).
 James et al. Lancet 2000; 356:2119–25
 Yumuk et al. Obes Facts 2015;8:402–24

Губитокот на тежина може да ги подобри коморбидитетите поврзани со обезност



Графикон бр.3 – Ефект на губитокот на тежина врз коморбидитетите поврзани со обезност



ОСТАНЕТЕ ЗДРАВИ ЧИСТЕТЕ ГО ВАШИОТ НОС

НАЗАЛНО ЧИСТЕЊЕ СО **SINOMARIN** ПОМАГА ВО ОТСТРАНУВАЊЕ НА ВИРУСНИТЕ И ИНФЕКТИВНИТЕ ЧЕСТИЧКИ ОД НОСОТ.

Sinomarin ги чисти назалните празнини преку механичко отстранување / измивување на акумулираниот мукус, крусти, прашина, нечистотии, загадаувачи, алергени и инфективни агенси. Ова механичко отстранување доведува до **намалување на бројот на вирусни честички** кои можат да предизвикаат носна блокада и секундарни ОРЛ инфекции.

Со употребата на Sinomarin се врши деконгестија и чистење на носните празнини, при што се отстрануваат сите вирусни честички акумулирани во носната празнина, кои доколку не се отстранат можат да доведат до дополнителни компликации.

Важно е да се напомене дека **Sinomarin е значително корисен** доколку се употребува **во комбинација** и со други лекови (како што се антибиотици, назални медикаметозни деконгестиви,...) кои се употребуваат за спречување на дополнителните компликации кои можат да настанат од настинката и грипот.



ВИСТИНСКИ ПАТ ДО РЕГУЛИРАНА ДИГЕСТИЈА

WAYA[®]
FORTE



**СО СЕКОЈ
АНТИБИОТИК,
WAYA
ПРОБИОТИК!**

ПРОВЕРЕН КВАЛИТЕТ.

Достапни во аптеките.

www.waya.mk

 **MEDIS**

шумливи таблети

NAXIL

acetylcysteine

И дишните патишта се
повторно чисти!



- Се разређува бронхијалниот секрет
- Го олеснува искашлувањето

NAXIL 200 mg

за деца постари од 2 години и возрасни

NAXIL FORTE 600 mg

за примена кај возрасни лица

Потреба од примена на телефармација и виртуелна фармацевтска грижа во услови на ПАНДЕМИЈА ОД COVID-19



Проф. д-р Рената **Славеска-Раички**

Актуелните пандемиски состојби и напори за справување со COVID-19 трансмисијата во секојдневието наметнаа потреба од почитување на серија превентивни мерки и препорачани активности за заштита и превенција на здравјето и добросостојбата на популацијата. Од есенцијално значење се покажаа препораките за строго одржување на физичко растојание, мерките за социјално дистанцирање и ограничување, практикување на мерките за лична и респираторна хигиена, носење заштитна опрема, почитување на протоколи, а во одредени случаи и потреба од исполнување на ригорозни барања за самоизолација. Паралелно со мерките и активностите за заштита на јавното здравје се развија и наменски стратегии за управување со другите сфери на општеството.

Како одговор на оваа COVID-19 пандемиска опасност здравствените системи и авторитети на краткорочен а веќе и на среднорочен план се соочуваат со сложени предизвици поврзани со носење на критични одлуки.

Според минатогодишниот глобален индекс за утврдување здравствена безбедност и справување со кризи од биолошки вид, нашата земја се најде во групата на „доволно подготвени“ земји додека за ниту една земја не се покажа дека е во целост подготвена за справување со епидемии и пандемии. Имено, индексот се објавува на годишно ниво од страна на универзитетот John Hopkins, во Вашингтон, и проценува способност на здравствениот систем во домен на категориите: спречување, капацитет за откривање, брзина на одговор, усогласеност со меѓународно поставени стандарди и норми, и проценка на ризици. Следствено, врз основа на слабите страни на здравствената безбедност на системот, земјите ги приоритизираат активностите. Така, за некои земји ма приоритизира потребата од градење на моќен систем за примарна заштита со добра функционалност и во услови на здравствени кризи додека за други земји приоритетите се насочија кон воспоставување на нови, напредни и поефикасни модели за здравствени услуги и сервиси. Во секој случај, како константа од висок приоритет останува зајакнување и унапредување на здравствените



услуги и сервиси со осигурен квалитет и континуитет на нивна испорака поткрепена со финансиска одржливост. Но, како синтеза, не треба да се игнорира фактот дека во екот пандемијата со COVID-19 се согледаа низа од глобални недостатоци и системски ограничувања. Меѓутоа, тие треба да послужат како катализатор за нови реформи и развој на идни пософистицирани модели за избегнување на потешки и посериозни последици.

Кога стапките на морбидитет и морталитет ја отсликуваат состојбата на дневна основа се бара и една брза приспособливост на здравствениот систем со сите негови капацитети кон услови на пандемија. Оттаму, се покренува и прашањето за брзо утврдување на сите можностите за подобрување и унапредување на квалитетот на здравствената грижата, како и ефективност и ефикасноста на здравствените сервиси и услуги. Препознавајќи го дополнителното оптоварување од жестоката трка за исполнување на многуте оперативни, логистички и организациони задачи со различна природа и сложеност, здравствените системи, меѓу другото, бараат функционални и брзо приспособливи модели за тоа како да се зајакне ланецот за снабдување со неопходни лекови, опрема и материјали, како да се подобри состојбата со мрежата на националните лаборатории, како да се воведат нови лабораториски дијагностики, и, како за

најкратко време да се одобрат и имплементираат нови клинички насоки и протоколи. Свкупно, во овие услови, не треба да се занемари фактот дека практикувањето на неефикасни модели за испорака на здравствени услуги но, и за поддршка на здравствени работници за последица имаат поголемо насочување кон болничко лекување што дополнително ги влошува финансиските аспекти.

Непосредните барања, тесно поврзани со пандемијата, се насочија и кон примена на нови и зајакнување на постојните механизми за комуникација и информирање, пред сè, помеѓу владините институции, помеѓу владините институции и јавноста и помеѓу здравствените работници, како и комуникацијата на релација здравствен работник - јавност и/или пациент.

Соочувањето со сите овие сериозни здравствени предизвици и влијанија за кратко време наметна потреба од поширока примена на телекомуникациски и други напредни информациски технологии во сите сфери на работење и дејствување во општеството. Несомнено е дека експанзијата и потенцијалот на телекомуникациските технологии го зголеми и истовремено го насочи вниманието како кон телемедицина така и кон практикување на телефармација за обезбедување виртуелна фармацевтска грижа во овие актуелни пандемиски услови.



● СО ЕДНА ТАБЛЕТА НА ДЕН
ДО ПОДОБАР ИМУНИТЕТ

Форвита® D3

Форвита® цинк



Ако се тргне од дефиницијата дека телефармацијата е современ метод на фармацевтската практика за обезбедување на фармацевтска грижа од далечина со користење на телекомуникациски и други напредни информациски технологии, тогаш овој метод многу се разликуваат од традиционалните директни интеракции пациент-фармацевт во услови на аптека, од причина што бара дополнителна информациска инфраструктура во аптеката, примена на повеќе сертификирани платформи за видеоконференции, мобилни апликации и софтверски решенија потоа, достапност на таблет, компјутер и слично. Ако телефармацијата е една од стратешките определби за осовременување на фармацевтската практика, тогаш потребно е да се нагласи дека стекнувањето и поседувањето на знаења и вештини на фармацевтите за практикување на телефармација како и овластување за овој вид практики можат да осигурат постигнување на овие цели и идни стратешки планирања во овој домен. Недвојбена е и одговорноста на менаџментот на аптеките кон исполнување на бараните услови. Дополнително, како предуслов за оваа телефармацевтска интеракција и комуникација со фармацевт, е пациентот (вклучително, член на семејството или лице за грижа на пациент) да поседува збир на информациски и информатички вештини и опрема, да ја разбира и владее употребата на технологијата.

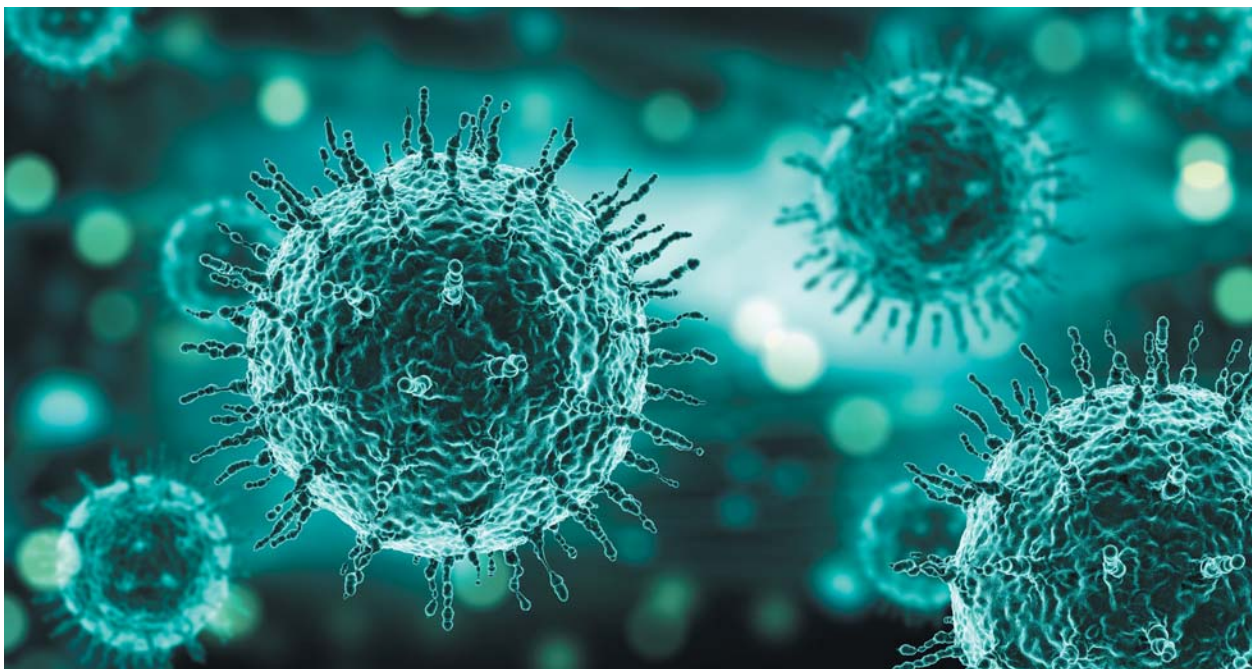
Се покажа дека неисполнувањето на некои од овие предуслови е бариера за реализирање на телефармацевтските сервиси.

До денес, од практика, познати се повеќе регулирани видови на телефармацевтски сервиси за пациенти меѓу кои: менаџмент на терапија со лекови, менаџмент на хронични болести со план за

фармацевтска грижа потоа, фармакогеномски сервиси, сервис за т.н. далечинско издавање, верификација на пропишан рецепт, давање и ширење информации, советување, едукација и мониторинг на пациент, следење на адхеренција кон терапија, и друго. Практикувањето на телефармацијата не го ослободува фармацевтот и фармацевтскиот техничар од почитување на професионалните етичките кодекси и начела како и од следење на принципите за добра фармацевтска практика.

Примената на супериорните информациски технологии и методи во услови на пандемија со COVID-19, за пациентите би значело континуиран, побезбеден, и посигурен начин за испорака на фармацевтски услуги и сервиси со минимизирани ризици и можности за трансмисија. Клучна предност на телефармацијата се гледа и во тоа што за пациентите се создава реална можност за 24 -часовна достапност на фармацевтот, односно подолго од дневното работно време на аптеките што е од исклучителна важност за ургентната фармација. Ограничената изложеноста на ризици е клучна во заштитата на ранливите категории на пациенти и оние кои се непропорционално засегнати од пандемијата. Пандемијата како сериозна опасност врз јавното здравје се рефлектира и на пациентите со незаразни болести, особено имајќи предвид дека еден дел од нив се вбројува во ранливите категории.

За непречено функционирање на здравствениот систем во актуелните пандемиски состојби, витален момент е обезбедување на севкупни услови за заштита на здравствениот персонал, вклучително и персоналот во аптеките. Така, практикувањето на телефармацијата за фармацевтите и фармацевтските техничари создава можност за безбедна





комуникација со пациенти кои се позитивни на COVID-19, за пациенти во самоизолација или со оние пациенти за кои е потребна минимизирана експонираност. Како еден позитивен пример кај нас може да послужи креирањето на е-рецепт за пациент и електронско испорачување до аптеката.

Распознавањето на важноста и влијанијата на телефармацијата и потенцијалот за широка примена во овие пандемски услови наметнува заклучок дека таа треба да претставува континуирано одржлива инвестиција во здравствениот систем.

Ако се тргне од основните барања за т.н. start-up на телефармацијата (hardware, software, интернет поврзаност и сите оперативски трошоци) па сè до поставување на солидна, функционална и оптимизирана инфраструктура, препораките се дека е потребно да се посвети внимание во следниве домени:

Информации насочени кон пациент

- континуирано информирање на пациентите за тоа како се користи и како се пристапува до телефармацијата со безбедно користење на сите достапни информатички алатки

Достапност и еднаквост

- функционален систем за поддршка и логистика на пациентите и здравствените работници во аптека кои се соочуваат со тешкотии при користење на информатички технологии
- анализа за избор на најдобар модел за вклученост на пациенти, фармацевти и фармацевтски техничари

Безбедност на податоци и документирање

- потврда на идентитет на пациент/член на семејство/лице за грижа, пред испорака на телефармацевтски сервис
- пристапување, собирање и користење на личните здравствени информации и податоци на

- пациентот да се направи во согласност со регулативата за заштита на правата на пациентите
- осигурување безбедност на: медицински, дијагностички и терапевтски податоци на пациентите, електронска комуникација, звучни материјали и податоци оставени на повеќе платформи, доколку истовремено се користат
- секоја веб-базирана комуникација да се одвива само преку безбедни мрежи
- заштитни мерки за користената информатичка технологија со план за идентификување и решавање на какви било нарушувања
- комплетната документација во врска со услугата што виртуелно се дава на пациентите мора да биде заведена во евиденцијата за пациентите во аптеката

Соодветноста на примена

- утврдување на услуги каде што телефармацијата е ефективна, ефикасна со докажана примена и вредност
- утврдување на фармацевтски операции коишто можат далечински оптимално да се обезбедат
- обезбедување на дистрибутивни, клинички, аналитички сервиси и сервиси за менаџмент
- утврдување на услуги каде што телефармацијата соодветствува на потребите, односно според профилот на пациентот.
- фармацевтот или техничарот мора да користи комуникациски вештини кои ги земаат предвид посебните потреби на пациентот (на пример, оштетување на вид, слухот, итн.).

Телефармацијата нееднообразно е одличен современ концепт којшто може да направи сериозни промени и исчекор во фармацевтската практика но, и за полесно надминување на предизвиците коишто произлегуваат од COVID 19-кризата. Искуствата покажаа дека сепак, голем предизвик е како да се имплементира во практика и како да се управува со повеќедимензионалните податоци. И за овој концепт потребно е поставување и усвојување на регулаторна поддршка.

Користена литература:

- Aleksandar, E., Butler, D., Darr, A., Jenkins, M., Long, R., Shipman, C., Stratton, T.: ASHP Statement on Telepharmacy, American Journal of Health-System Pharmacy, 2017; 5; 74, No.9: 236-241
- Poudel, A. and Nissen, L.M. Telepharmacy: a pharmacist's perspective on the clinical benefits and challenges, Integrated Pharmacy Research and Practice 2016;5: 75-82
- Baldoni, S., Amenta, F., and Ricci, G. Telepharmacy Services: Present Status and Future Perspectives: A Review Medicina (Kaunas). 2019;6; 55(7): 327.

2021

Календар на неработни денови

ЈАНУАРИ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

ФЕВРУАРИ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28

МАРТ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

АПРИЛ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД	
				01	02	03	04
05	06	07	08	09	10	11	
12	13	14	15	16	17	18	
19	20	21	22	23	24	25	
26	27	28	29	30			

МАЈ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
				01	02	
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

ЈУНИ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
	01	02	03	04	05	06
07	08	09	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

ЈУЛИ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
			01	02	03	04
05	06	07	08	09	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

АВГУСТ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
						01
02	03	04	05	06	07	08
09	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

СЕПТЕМВРИ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
		01	02	03	04	05
06	07	08	09	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

ОКТОМВРИ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

НОЕМВРИ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

ДЕКЕМВРИ

ПОН	ВТО	СРЕ	ЧЕТ	ПЕТ	САБ	НЕД
		01	02	03	04	05
06	07	08	09	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

ПРАЗНИЦИ ЗА СИТЕ ГРАЃАНИ НА РМ:

- 01 јануари (петок), Нова Година,
- 07 јануари (четврток), Божиќ, првиот ден на Божиќ според православниот календар,
- 01 мај (сабота), Ден на трудот,
- 03 мај (понеделник), Велигден, вториот ден на Велигден според православниот календар,
- 13 мај (четврток), Рамазан Бајрам, првиот ден на Рамазан Бајрам,
- 24 мај (понеделник) „Св. Кирил и Методиј“ Ден на селовенските просветители,
- 02 август (понеделник), Ден на Републиката,
- 08 септември (среда), Ден на независноста,
- 11 октомври (понеделник), Ден на народното востание,
- 23 октомври (сабота), Ден на Македонската Револуционерна Борба,
- 08 декември (среда), „Св. Климент Охридски“.

ПРАЗНИЦИ ЗА ГРАЃАНИТЕ ОД ПРАВОСЛАВНА ВЕРОИСПОВЕД

- 06 јануари (среда), Бадник, ден пред Божиќ,
- 19 јануари (вторник), Богојавление (Водици),
- 30 април (петок), Велики Петок, петок пред Велигден,
- 18 јуни (петок), Духовден, петок пред Духовден,
- 28 август (сабота), Успение на Пресвета Богородица (Голема Богородица).

ПРАЗНИЦИ ЗА ДРУГИ НАЦИОНАЛНОСТИ

- 27 јануари (среда), Свети Сава (српската заедница)
- 05 април (понеделник), Велигден, вториот ден на Велигден (католичка вероисповед)
- 08 април (четврток), Меѓународен ден на Ромите (ромската заедница)
- 23 мај (недела), Национален ден на Власите (влашката заедница)
- 20 јули (вторник), Курбан Бајрам, првиот ден на Курбан Бајрам (муслиманска вероисповед)
- 16 септември (четврток), Јом Кипур, првиот ден на Јом Кипур (еврејската заедница)
- 28 септември (вторник), Меѓународен ден на Бошњациите (бошњачката заедница)
- 01 ноември (понеделник), Празникот на сите светци (католичка вероисповед)
- 22 ноември (понеделник), Ден на Албанската азбука (албанската заедница)
- 21 декември (вторник), Ден на настава на турски јазик (турската заедница)
- 25 декември (сабота), првиот ден на Божиќ (католичка вероисповед)

Празниците за сите граѓани ако се во недела, наредниот ден е неработен.

Празниците за граѓаните од православна вероисповед и другите заедници ако се во недела, не се поместуваат и наредниот ден е работен.

β-1,3/1,6-Глукан



**Lactobacillus
paracasei
MCC 1849**



**Витамин Ц од
Ацурола**



Органски врзан Цинк



Фитохемиски Кверцетин

Immun Select Dr. Wolz се употребува како поддршка на имуниот систем, кај спортисти кои сакаат да го одржат својот имунолошки систем за време на зголемен физички напор и кај луѓе кои страдаат од замор и исцрпеност.

- Витаминот Ц и цинкот придонесуваат за нормална функција на имунолошкиот систем и помагаат во заштита на клетките од оксидативен стрес.
- Витаминот Ц придонесува за нормална функција на имунолошкиот систем за време и по интензивна физичка активност.
- Витаминот Ц помага во намалување на заморот и исцрпеноста.



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





Braltus®

тиотропиум

САМО ЗА ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ

Малите Подобрувања* праваат голема разлика

**Долгиот и рамен
продолжеток за уста**

*озможува удобност
при инхалација*



Прозирна капсула

*за визуелна
потврда на
примената доза*

**Ергономичен и
компактен**

*за полесно
ракување*

- Тиотропиум—широко прифатена LAMA ** за терапија на ХОББ.
- Ергономичен и компактен инхалатор со прозирна капсула за визуелна потврда на примената доза.

TEVA

PLIVA

Respiratory

*Со мали подобрувања во дизајнот сакаме да им овозможиме на пациентите поудобно ракување со инхалаторот.

Докажана е еквиваленција со тиотропиум доставени по пат на HandiHaler, без клинички разлики.

** LAMA = Long-acting muscarinic antagonist

Literatura: 1 Karner Cetal. Cochrane Database od Systematic Review 2014; 7: Article No.: CD009285

ЗАБЕЛЕШКА: ги упатуваме здравствените работници до најновиот Збирен извештај за особините на лекот Braltus® и информациите за лекови кои се достапни на веб-страницата на Агенцијата за лекови и медицински производи (www.malmed.gov.mk)

Број на решение и датум: 11-3952/2 и 11-820/4 од 24.04.2018. **Начин на издавање:** на рецепт, во аптека. **Датум на подготовка:** август, 2019. МК/RSPL/19/0004

ПЛИВА Дооел Скопје ул. Никола Паранунов б.б. 1000 Скопје Р. Северна Македонија. Телефон: +389 2 3063 414, Факс: +389 2 3062 702 www.pliva.com, www.plivamed.net