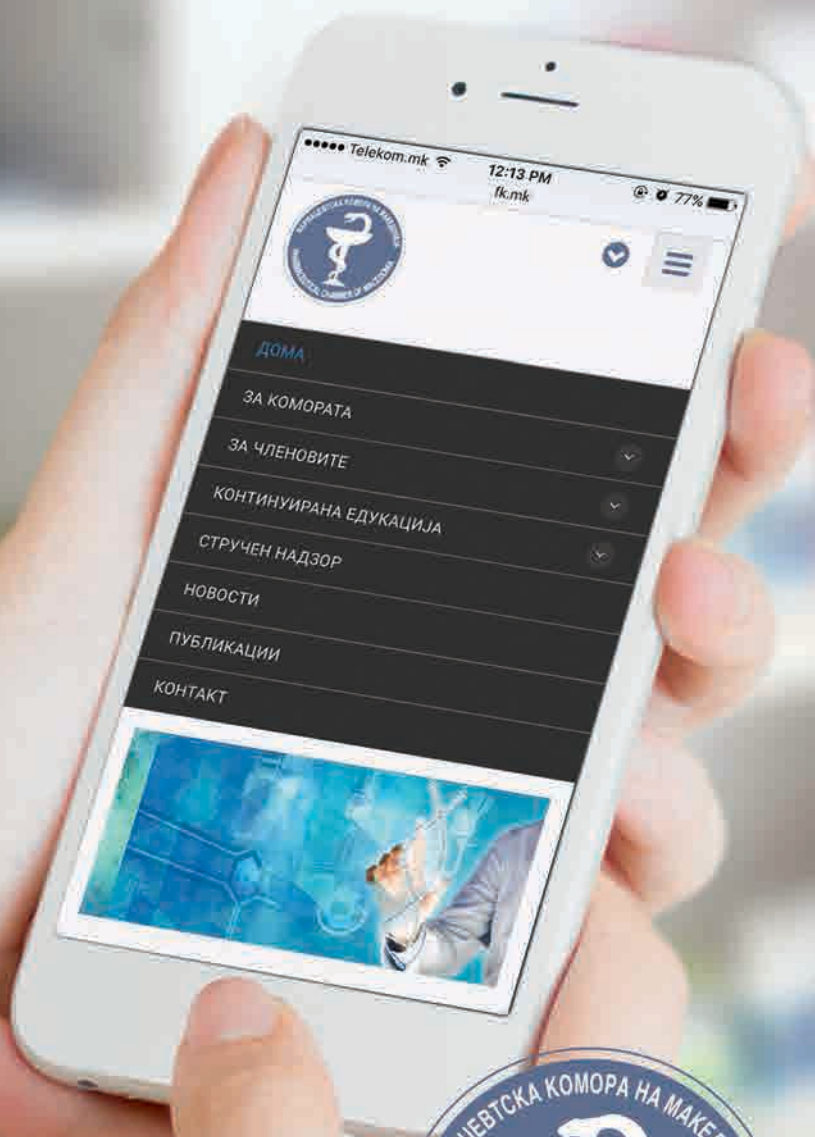


# Фармацевтски информатор

ПРОФЕСИОНАЛНО СПИСАНИЕ



ПОШТАРИНА ПЛАТЕНА  
ВО ПОШТА 1000 СКОПЈЕ



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



## M2 (на надлактица)

дигитален автоматски

ГОДИНИ  
5  
ПРАВИЦИ

OK

Intelli sense

КЛИНИЧКИ  
ИСПИТАН



- меморија за 21 резултат од мерењето со датум и време
- детекција на неправилен пулс
- стандардна манжетна до 32cm
- водич за завиткување на манжетната

## RS2 (на зглобот на раката)

дигитален автоматски

ГОДИНИ  
5  
ПРАВИЦИ

OK

Intelli sense

КЛИНИЧКИ  
ИСПИТАН



- меморија за 30 резултати од мерењето со датум и време
- детекција на неправилен пулс
- прегледен дисплеј
- водич за завиткување на манжетната

ГОДИНИ  
3  
ПРАВИЦИ

## Gentle Temp 720

- дигитален безконтактен топломер кој овозможува следење на телесната температура на вашите најмили, температура на просторија и температура на површина.
- со светлечки екран кој овозможува мерење во темни простории без вознемирување на пациентот.



ГОДИНИ  
5  
ПРАВИЦИ

## M3 Comfort дигитален автоматски

OK

Intelli sense

КЛИНИЧКИ  
ИСПИТАН



- Intellisense™ технологија
- меморија за 2x60 резултати од мерењето со датум и време
- Intelly Wrap Cuff - манжетна за сите обеми на раце (22-42 cm)
- детекција на неправилен пулс и движење при мерење
- просечна вредност од последните 3 мерења
- водич за завиткување на манжетна

ГОДИНИ  
5  
ПРАВИЦИ

## NE-C803 компресорски инхалатор



- Патентираната небулизерска чашка на OMRON овозможува создавање на честички од 3µm со што се гарантира испорака на лекот до основните единици на белите дробови.
- лесен, компактен, тивок, едноставен за ракување и одржување, со мали димензии.
- C802 комплетот содржи: компресор, инхалациски кит, црево за воздух, филтер за воздух (5 парчиња), AC/DC адаптер, усник, носник, маска за дете, маска за возрасен.

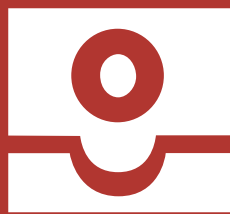
ГОДИНИ  
5  
ПРАВИЦИ

## NE-C801S-KD компресорски инхалатор за деца



- 3,5 пати помал и 75% полесен од повеќето други инхалатори.
- Компактен и лесен дизајн во светла боја со два додатоци за деца на маската.
- Многу тивок
- Лесно и брзо поставување и користење
- VVT Виртуелна вентил технологија со аеросол 3µm





# HELIOCARE®

## УЖИВАЈТЕ ВО СОНЦЕТО

### ЕДИНСТВЕН ПРИРОДЕН ФОТО-ИМУНО-ПРОТЕКТИВЕН СИСТЕМ



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

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

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

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

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

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

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

Со ова се овозможува:

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



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



## ПОЧИТУВАНИ ЧИТАТЕЛИ НА „ФАРМАЦЕВТСКИ ИНФОРМАТОР“ ,

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

Во овој број го објавуваме интервјуто со министерот за здравство д-р Арбен Таравари. Во него тој говори за чекорите што планира да ги преземе за подобрување на состојбите во здравството, статусот на лекарите и здравствените работници, за реорганизацијата на здравствените установи, со акцент на напорите што ќе ги направи за повторно соединување на клиниките во еден клинички центар. Во насока на обезбедување поквалитетни лекови, тој, за нашиот весник, ги најави промените во законската регулатива за паралелен увоз.

На проблемот со антимикробната резистенција, како приоритет на политичките агенди на меѓународните организации, се осврнува д-р Верица Ивановска. На темата: Индивидуализирана фармакотерапија-поврзаност со ензимите за метаболизирање на лекови“ пишуваат м-р Емилија Прешкова и доцент д-р Даринка Ѓорѓиева-Ацкова.

Со доаѓањето на летото се актуализираат и проблемите со кожата предизвикани од ултравиолетовото зрачење. На оваа тема се однесува текстот на д-р Зорица Зафировиќ од Универзитетската клиника за дерматологија, која особено го потенцира влијанието на UV-зрачењето за предвременото стареење на кожата.

Во овој број ги објавуваме европските насоки за болничка фармација што се општо прифатен концепт во пружањето на болничките фармацевтски услуги во сите европски здравствени системи. Исто така, ги донесуваме и стручните ставови и препораки на Секцијата за клиничка фармација за ефикасна и безбедна употреба на биолошката терапија. Се надеваме дека особен интерес кај вас ќе предизвика и текстот со наслов „Регулаторни аспекти на материовигиланцата, постмаркетиншкото следење на медицинските средства и улогата на фармацевтите во идентификување и пријавување на проблеми со квалитет на медицинските средства“, чиј автор е д-р Зорица Наумовска од Фармацевтскиот факултет.

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

*Уредувачки одбор*

**05** ИНТЕРВЈУ:  
Д-Р АРБЕН ТАРАВАРИ,  
МИНИСТЕР ЗА ЗДРАВСТВО



ЌЕ РАБОТИМЕ ИНТЕНЗИВНО  
ДА ЈА ВРАТИМЕ ДОВЕРБАТА НА  
ПАЦИЕНТИТЕ КОН ЛЕКАРИТЕ

**20** ЕФИКАСНА И БЕЗБЕДНА УПОТРЕБА НА  
БИОЛОШКА ТЕРАПИЈА

**24** ПОСТМАРКЕТИНШКОТО СЛЕДЕЊЕ  
НА МЕДИЦИНСКИТЕ СРЕДСТВА  
И УЛОГА НА ФАРМАЦЕВТИТЕ ВО  
ИДЕНТИФИКУВАЊЕ И ПРИЈАВУВАЊЕ  
НА ПРОБЛЕМИ СО КВАЛИТЕТ НА  
МЕДИЦИНСКИТЕ СРЕДСТВА

**32** АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНТНОСТ:  
ТРАНЗИЦИЈА ОД ПОЛИТИЧКИ АНГАЖМАН  
ВО МЕЃУНАРОДНАТА АКЦИЈА ВО  
КЛИНИЧКАТА ПРАКСА

**44** ПРЕДВРЕМЕНО ФОТОИНДУЦИРАНО  
СТАРЕЕЊЕ НА КОЖАТА

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

### ИЗДАВАЧ:

Фармацевтска комора на Македонија

ул. „50 Дивизија“ бр. 34 Скопје

тел: 02 3 217 614

02 3 217 637

02 3 217 745

факс: 02 3 217 637

e-mail: info@fk.mk

web: www.fk.mk

### УРЕДУВАЧКИ ОДБОР:

Проф. д-р Рената Славевска-Раички • м-р Верица Ивановска  
• Проф. д-р Бистра Ангеловска • Арлинда Хаџиу Зајми •  
новинар Елизабета Белазелкоска

### ЗА ИЗДАВАЧОТ:

Проф. д-р Бистра Ангеловска

### ГЛАВЕН УРЕДНИК:

Маја Ковачева, фарм. спец.

### ГРАФИЧКИ ДИЗАЈН И ПЕЧАТ:

Сфера принт & маркетинг

### ЛЕКТОР:

Валентина Бачваровска



## ИНДИВИДУАЛИЗИРАНА ФАРМАКОТЕРАПИЈА – ПОВРЗАНОСТ СО ЕНЗИМИТЕ ЗА МЕТАБОЛИЗИРАЊЕ НА ЛЕКОВИ

**И** покрај својот голем напредок, современата фармакотерапија се уште се соочува со многу предизвици, како што е појавата на несаканите реакции од лекови, кои не одговараат на стандардната терапија, а понекогаш се многу сериозни па дури и смртносни. Истакнатите варијабилности и разликите кои може да се набљудуваат во индивидуалните одговори кон фармакотерапијата, делумно зависат од добро познати општи фактори (возраст, пол, тежина, црнодробна и бубрежна функција, други лекови кои се аплицираат истовремено и др), но и од други специфични фактори, како наследните варијации кај ензимите за метаболизирање на лекови, транспортерите (носачи) на лекови, рецепторите и молекулите на сигнал-трансдукциските каскади. Комбинацијата од сите претходно наведени карактеристики има големо влијание врз формирањето на индивидуалниот одговор на пациентот кон лекот.

Генетскиот полиморфизам е важна причина за променет одговор кон лек аплициран кај определена индивидуа. Општо прифатена е широката дефиниција на полиморфизмот како присуство на две или повеќе варијанти (на пример, алели и фенотипови) за еден ген во однос на популацијата кои се јавуваат со значителна фреквенција. Постојењето на генетски полиморфизми кои условуваат појава на различни варијанти на еден исти ензим вклучен во метаболизмот на лекови и проучувањето на зависностите

и резултатите кои произлегуваат во тек на фармакотерапијата, е тема која привлекува голем интерес во науката. Првиот доказ за постоење на полиморфизми кај ензимите за метаболизирање на лекови кои имаат клинички ефект, е откритието на бавното ацетитирање во врска со метаболизмот на лекот изонијазид, опишано уште во 1960 година. Забележана е висока инциденца на настанување на периферна невропатија, која е резултат на невообичаено бавното излучување (клиренс) на изонијазидот. Последователно, во зависност од присуството/отсуството на оваа особина, индивидуите се фенотипизирани како „бавни“ или „брзи“ ацетилатори. Првите докази за постоење на генетски полиморфизми поврзани со ензимите од суперфамилијата цитохром P450 (CYP 450), кои се ензимите процентуално најзастапени во метаболизмот на лекови, доаѓаат речиси две децении по ова првично откритие со речиси истовремено забележаниот зголемен одговор кон лековите „спартеин“ и „дебрисоквин“, кој се случува кај подгрупа од општата популација означена како „бавни (слаби) хидроксилатори“.

Ензимите CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19 се најважни претставници од суперфамилијата на цитохромни ензими во врска со нивното учество во метаболизмот на огромен број лекови. Ензимот CYP2D6 е вклучен во метаболизмот на дури 20-25% од сите лекови во клиничка употреба, со посебно значење кај лековите во фармакотерапијата на

Лек	Утврдени разлики меѓу слаби метаболизатори (СМ) и брзи (екстензивни) метаболизатори (ЕМ)	Доказ за генотипизација	Доказ против генотипизација
<b>CYP2D6</b>			
Карведилол	~ 2 пати повисока концентрација кај СМ	/	Повеќе метаболички патишта до повеќе активни метаболити, широк терапевтски индекс (ТИ)
Метопролол	~ 4-8 пати повисока концентрација кај СМ	Доказ за врска ген-ефект кај здрави волонтери	Широк ТИ, статусот на CYP2D6 нема големо значење за несаканите ефекти
Хлорпромазин	Незначителни разлики	/	Повеќе метаболички патишта до најмалку еден активен метаболит
Нортриптилин	~ 3,3 пати повисока концентрација кај СМ	Постои врска концентрација-ефект	Недостасуваат докази за клинички ефекти; 10-хидрокси-нортриптилин (активен метаболит) покажува реципрочни промени
Пароксетин	~ 7 пати повисока концентрација кај СМ	/	Ограничени податоци за клиничкиот ефект
Кодеин	Нема разлика во родителското (неактивно) соединение, но има многу ниска концентрација на морфин (метаболит) кај СМ	Потврден доказ дека нема аналгезија кај здрави волонтери (СМ)	Недостасуваат податоци од пациенти
Трамадол	~ 1,3 пати повисока концентрација кај СМ	Можен е посилен опиоиден ефект кај СМ	/
<b>CYP2C9</b>			
Глимепирид	При еднакратна доза: 1,3 до 2,7 пати повисока концентрација	Зачестеност на хипогликемија кај СМ	Вклученоста на активните метаболити не е познато
Глибурид	При еднакратна доза: 1,4 до 2,8 пати повисока концентрација	Зачестеност на хипогликемија кај СМ	/
Ибупрофен	При еднакратна доза: 1,6 до 1,8 пати повисока концентрација	/	Мало клиничко значење, многу широк ТИ, енантиомерите ја комплицираат ситуацијата
Фенитоин	При еднакратна доза: 1,5 до 2,7 пати повисока концентрација	Низок ТИ; случаи на хомозиготи за алелите со ниска активност (пр. *3/*3) покажуваат засилен ефект	Клиничкото значење на генотипизацијата треба да се определи во врска со компарација со резултатите од долгата историја на терапевтско мониторирање на лекот
<b>CYP2C19</b>			
Амитриптилин	При еднакратна доза: 1,4 и 0,4 пати повисока концентрација за амитриптилин и нортриптилин, соодветно	/	Постојат слаби докази; лекот се метаболизира и од страна на други ензими
Циталопрам	При еднакратна доза: 1,2	/	Широк ТИ; врската концентрација-ефект не е строго дефинирана
Диазепам	При еднакратна доза: 1,3 до 4,3 пати		Бројни метаболички патеки до повеќе активни метаболити; нема спроведено клинички студии
Ланзопразол	При еднакратна доза: 4,6 пати Кај СМ: 3 до 5,6 пати повисока концентрација и кај ЕМ: 1,4 до 1,8 пати Кај СМ: 3 до 5,6 пати повисока концентрација и кај ЕМ: 1,4 до 1,8 пати	Неуспешна терапија најмногу кај хомозиготни ЕМ	Многу висок ТИ
Омепразол	При еднакратна доза: 5 до 12 пати; Кај СМ: 6 до 20 пати повисока концентрација и кај ЕМ: 2 до 4 пати	Неуспешна терапија најмногу кај хомозиготни ЕМ	Многу висок ТИ
Пантопризол	При еднакратна доза: 6 пати повисока концентрација и кај ЕМ: 1,4 до 1,8 пати	Неуспешна терапија најмногу кај хомозиготни ЕМ	Многу висок ТИ

Табела 1. Разлики во концентрацијата на избрани лекови во врска со метаболизмот посредуван од цитохромни ензими и докази за и против генотипизација

психијатриските и кардиоваскуларните болести. CYP2C9 изоформата е најзастапена од CYP2C подфамилијата и е вклучена во метаболизмот на околу 15% од лековите за орална употреба кои во моментот се употребуваат, некои кои се од големо клиничко значење, како ангиотензин-2 антагонистите, нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), оралните антидијабетици, антиепилептиците и

оралните антикоагуланси. Хепаталниот CYP2C19 ензим придонесува за метаболизмот на голем број на важни фармакотерапевтски групи на лекови, како што се антидепресивите, бензодиазепините, некои инхибитори на протонската пумпа и лекови со антиромботичен ефект (клопидогрел).

Од достапните податоци во литературата може да се из-



двојат неколку лекови кои често се употребуваат во терапија, а за кои може да се потврди користа од направено тестирање за генотип/фенотип на пациентот и тоа: варфарин, нортриптилин, фенитоин, кодеин. Во табелата се дадени регистрирани генетски варијации кај гените кои кодираат ензими за метаболизирање на лекови од групата на цитохромните ензими, а кои се важни за индивидуалниот одговор кон лекот во врска со неговото метаболизирање за избрани лекови кои често се употребуваат за терапија. Избрани се лекови за кои постојат потврдени податоци за разлики во концентрацијата на лекот во врска со метаболизмот посредуван од горенаведените цитохромни ензими и докази за и против воведување на генотипизација пред започнување на фармакотерапија (ако се достапни за соодветниот лек).

Единствените лекови кои се метаболизираат со посредство на CYP2C9 и за кои може да се предложи почетно тестирање на генотипот на пациентот пред почнување на фармакотерапијата се варфарин, аценокумарол и фенитоин. Од нив, доказите за варфаринот се најсилни и најверојатно е дека овој лек би можел да биде меѓу првите за кои би се вовела задолжителна генотипизација. Но, иако резултатите досега се чинат доста убедливи, долгогодишното искуство во следење на терапијата со варфарин во реално време (преку протромбинското време) и многу други причини укажуваат дека навлегувањето на генотипизацијата во клинички услови и нема да биде така лесно и широко распространето. Случајот со аценокумарол е сличен, но помалку силен и таму има значително помалку поддржувачки докази за потреба од генотипизација. Понатамошните истражувања исто така треба да продолжат во испитувањето и на многу други генетски фактори кои би имале влијание врз дозирањето на варфарин. Разумен избор за вклучување на генотипизација во однос на терапија со фенитоин при првичниот избор на дозата на одржување, може да се направи врз основа на силниот ефект ген-доза-концентрација, умерената ген-ефект врска и разликите во терапевтските и несаканите ефекти и секако, нискиот терапевтски индекс на лекот. Доказите против генотипизација го вклучуваат фактот дека постои алтернативен пат (CYP2C19) за метаболизмот на фенитоин, терапевтскиот мониторинг на лекот кој е неопходен во текот на терапијата и тоа што лекарите веќе имаат долгогодишно искуство со апликацијата на фенитоин кај огромен број на пациенти.

Една од областите на фармакогенетиката која најинтензивно се проучува во моментот е односот помеѓу CYP2C19 генотипот и искоренувањето (ерадикација) на *Helicobacter pylori* со примена на двојна или тројна терапија базирана на инхибитори на протонска пумпа (инхибитор на протонска пумпа плус амоксицилин, кларитромицин или метронидазол). Генерално, постојат податоци дека фармакотерапевтските протоколи базирани на омепразол и лансопризол, произведуваат помал степен на ерадикација кај хомозиготни ЕМ отколку кај хетерозиготни ЕМ или СМ. Се препорачува дека треба да се користат високи дози на инхибитори на протонска пумпа кај хомозиготни ЕМ (на пример, 40 наспроти 20 mg на омепразол), додека пониски дози (на пример, 10 mg) може да се користат кај хетерозиготни ЕМ и СМ. Сепак, многу високиот терапевтски индекс на оваа класа на лекови и огромното клиничко искуство собрано во светски рамки, укажуваат на тоа дека е мал-

ку веројатно дека генотипизацијата ќе се користи често во практиката, освен при објаснување на слабиот терапевтски одговор при овој вид на фармакотерапија.

Претпоставуваме дека овие лекови може да бидат само „врвот на ледениот брег“ и дека одговорот и кон многу други лекови кои се метаболизираат преку овие ензими, исто така, најверојатно ќе бидат под влијание до клинички значајни вредности.

Во моментот постојат повеќе специфични фактори кои натежнуваат кон страната „против“ широката употреба на тестирањето на пациентите пред почнување со дадена фармакотерапија, вклучувајќи ги специфичните аналитички фактори, присуството на повеќе активни метаболити/енантиомери кај еден исти лек и повеќето општи фактори како што се пристапот до и достапноста на тестовите за генотипизација. Предизвик во фармакотерапијата ќе биде во иднина да се развијат стабилни методи и техники за проценка и тестирање за да се разјасни и објасни терапијата и со кои други лекови исто така може да има корист од примената на фармакогенетските алатки. ■

м-р фарм. Емилија Плешкова  
доц. д-р Даринка Горгиева Ацкова

#### Користена литература:

- Božina, N., Bradamante, V., & Lovrić, M. (2009). Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450(CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Toxicol*, 60(2), 217–242.
- Caraco, Y., Muszkat, M., & Wood, A.J.J. (2001). Phenytoin metabolic ratio: a putative marker of CYP2C9 activity in vivo. *Pharmacogenetics*, 11, 587–596.
- Desta, Z., Zhao, X.-J., Shin, J.-G., & Flockhart, D.A. (2002). Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.*, 41,913–958.
- Gardiner, S.J., & Begg, E.J.(2006). *Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practise*. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 521-590.
- Helsby, N.A. (2008). Pheno- or Genotype for the CYP2C19 Drug Metabolism Polymorphism: The Influence of Disease. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 5, 5-10.
- Paveliu, M.S., Bengae, S., & Paveliu, F.S. (2010). Individualized Drug Response Related TO Genetic Variations of Cytochrome P450 Isoforms and other Enzymes. *Farmacia*, 58(3), 245-254.
- Polimanti, R., Piacentini, S., Manfellotto, D & Fuciarelli, M. (2012). Human genetic variation of CYP450 superfamily: analysis of functional diversity in worldwide populations. *Pharmacogenomics*, 13(16), 1951-1960.
- Samer, C.F., Lorenzini, K.I., Rollanson, V., Dalli, Y., & Desmeules, J.A. (2013). Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting, 17(3), 165-184.