

Фармацевтски



# информатор

ПОШТАРИНА ПЛАТЕНА  
ВО ПОШТА 1000 СКОПЈЕ

**Interview**

**доц. д-р Калина Гривчева-Старделова**  
**претседател на Лекарската комора на РМ**

**Errare Humanum Est**

**Стратегији за управување**  
**со фармацевтски грешки**

**Антимикробна резистенција:**  
**приоритет на политичките агенди...**

**Перспективи во развојот**  
**на имуноterapiја на канцер**

Фармацевтска комора  
на Македонија

ул. 50 Дивизија, бр. 34, Скопје

декември 2017, број 46

**Драги читателю,**

Си замина и оваа 2017 година. За нас, усејашна година која помина во знакови на јубилејот 25 години Фармацевтска комора на Македонија. Горди сме што одбележавме еден значаен период на расит, развој и созревање на асоцијацијата која денес брои 2.500 членови.

И годинава што измина, Комората, во соработка со релевантните институции во државата, но и со поддршка на јавноста, реализираше низа значајни проекти од интерес за фелата и за пациентите. Годината 2017 беше плодна и за нашиот Фармацевтски информатор. Голем број авторитетни од различни области илустрираа интересни теми, а низ страниците на нашиот весник се појрудивме да ве информираме и за редовните активности на Комората.

Во последниот број на Фармацевтски информатор за оваа година, до донесуваме интервјуто со доцент д-р Калина Гривчева-Старделова, претседател на Лекарска комора на Македонија. Во нешто повеќе зборови за чекорите што ќе бидат преземени за дејствително и делотворно дејство на Комората и за враќање на достоинството на Комората. Но и за најорните што Комората ги прави за вклучување на сите релевантни фактори во државата во решавањето на најластените проблеми во здравството.

Во текстови со наслов „Кон поимена Европа со подобар внес на јог“ ги ишуваме за што колку хармонизираното мониторингање на јодот во Европа може да ги надмине негитивните здравствени резултати од недостиг на јод. Максим Осман Николов и Стефан Ангелевски се осврнуваат на една мошне актуелна тема во светски рамки, а што е примената на ЗД-ичањето во областа на медицината и фармацијата.

Во овој број до објавуваме и уште повеќе за користење на веб-порталот како алатка за пристап до Регистарот на фармацевти, чија примена ќе стартува од јануари 2018 година. Следејќи ги современите информатички текови, Фармацевтската комора на Македонија до имплементира овој проект со цел да биде достапна до своите членови и да ја олесни меѓусебната комуникација. Во ова издание на Информаторот донесуваме и акцент на поинтегрираната улога на фармацевтите во рационалната употреба на антибиотиките во контекст на савремената работилница за рационална употреба на антибиотиките во болниците.

Се надеваме дека содржините што ви ги нудиме ќе до привлечат вашето внимание. Истовремено, ви ветуваме дека наредната година ќе работиме со уште позасилено темпо и нашиот Фармацевтски информатор ќе до збогатиме со нови прилози и содржини.

Ве поивкуваме и вас да ни се јавувате со нови идеи и предлози.

Ни осиганува уште да ви поосакаме многу здравје, љубов и среќа во новата година.

Нека ни е среќна и берикетна Новата 2018 година!

Уредувачки одбор

**ИНТЕРВЈУ,**  
**Доцент д-р Калина Гривчева-Старделова,**  
**претседател на Лекарската комора на Македонија**

**СО УКАЖУВАЊЕ ДЕКА СМЕ ИСКЛУЧИВО**  
**СТРУКОВО ЗДРУЖЕНИЕ ЌЕ ГО ЗАЈАКНЕМЕ**  
**ЕДИНСТВОТО НА ДОКТОРИТЕ ..... 5**

**ПОРТАЛ И ПРИЈАВУВАЊЕ ЗА ПОЛАГАЊЕ**  
**СТРУЧЕН ИСПИТ ..... 9**

**ERRARE HUMANUM EST СТРАТЕГИИ**  
**ЗА УПРАВУВАЊЕ СО ФАРМАЦЕВТСКИ ГРЕШКИ ..... 19**

**КОН ПОПАМЕТНА ЕВРОПА СО ПОДОБАР ВНЕС НА ЈОД..... 28**

**ВТОРА КОНФЕРЕНЦИЈА НА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**  
**ПРИ УНИВЕРЗИТЕТОТ ВО ТЕТОВО**  
**СО МЕЃУНАРОДНО УЧЕСТВО ..... 37**


**ПЕРСПЕКТИВИ ВО РАЗВОЈОТ**  
**НА ИМУНОТЕРАПИЈА НА КАНЦЕР ..... 46**

**ПОТЕНЦИЈАЛ НА РЕИШИ ПЕЧУРКАТА**  
**ЗА ТРЕТМАН НА КАНЦЕР ..... 54**

**УЛОГАТА НА ФАРМАЦЕВТОТ ВО ТРЕТМАН**  
**НА ПАЦИЕНТИ СО ПСИХИЈАТРИСКИ НАРУШУВАЊА ..... 60**

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

Издавач:  
Фармацевтска комора на Македонија

Тел: 02 30217 614; 02 30217 637; 02 30217 745  
Факс: 02 30217 637  
e-mail: info@fk.mk  
web: www.fk.mk  
 фармацевтска комора на македонија

**Уредувачки одбор:**  
Проф. д-р Рената Славевска-Раички,  
М-р Верица Ивановска, Проф. д-р Бистра Ангеловска,  
Доц. д-р Арлинда Хаџиу-Зажми

**За издавачот:** Проф. д-р Бистра Ангеловска  
**Главен уредник:** Маја Ковачева, фарм. спец.

**Лектор:** Валентина Бачваровска  
**ДТП / ичач:** ГЛОБАЛ Комуникации



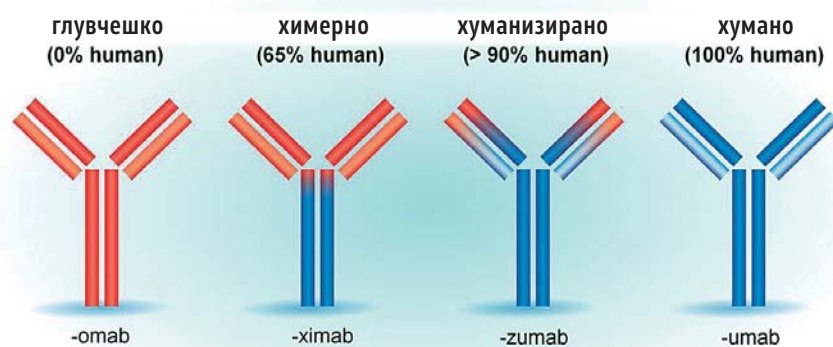
# МОНОКЛОНАЛНИ

## АНТИТЕЛА КАКО АНТИКАНЦЕР

# ТЕРАПИЈА

**М**оноклоналните антитела можат да се користат како слободни - неконјугирани или конјугирани со различни лекови, токсини или радиоизотопи со цел за подобрување на специфичноста и фармаколошкиот одговор и намалување на несаканите ефекти. До денес, од страна на FDA (Агенцијата за храна и лекови), се регистрирани единаесет моноклонални антитела кои се користат како антиканцер терапија. Во зависност од процентуалната застапеност на хуманиот или животинскиот фрагмент антиканцер, антителата можат да се групираат во три категории (Слика 1):

Слика 1. Моноклонални антитела



High

Potential for immunogenicity

Low

1. Химерни IgG1 моноклонални антитела. Имињата на овие лекови завршуваат со суфиксот - *ximab*.

*Rituximab* е првото регистрирано антитело, уште во 1997 година. Претставува анти-CD20 (антиген кој се наоѓа на површината на В-клетките) и дејствува преку директна индукција на апоптозата и индиректно преку антитело зависна клеточна цитотоксичност (ADCC), комплемент зависна цитотоксичност (CDC). Ова антитело се добива преку генетски инженеринг и е составено од гликолизирани имуноглобулински константни региони од хумано IgG1-антитело (ги обезбедува ефекторните функции: ADCC и CDC) и варијабилни региони од глевчешко анти-CD20 антитело 2B8 (специфичност

До денес, од страна на FDA (Агенцијата за храна и лекови), се регистрирани единаесет моноклонални антитела кои се користат како антиканцер терапија

спрема CD20 антигенот). Ритуксимабот се состои од два тешки ланци од 451 аминокиселина и два лесни ланци од 213 аминокиселини со молекулска маса од 145 kDa. Ова антитело се користи во третман на неходкинов лимфом и хронична лимфоцитна леукемија, но подоцна од страна на FDA е одобрен за третман на автоимуни заболувања. Најефикасен е во третман на ревматоиден артрит и во комбинација со метотрексатот се користи како стандардна терапија. Исто така, се користи и кај пациенти кај кој е започната реакција на одбивање на трансплантиран бубрег. Кај овие состојби е утврдена зголемена густина на CD20-антигенот и ритуксимабот ја инхибира В-клеточната пролиферација и предизвикува клеточна апоптоза.

**Cetuximab** е помладо химерно антитело, регистрирано во 2004 година. Се добива од анти-EGFR глувчешкото антитело 225 и хумано IgG1 антитело. Има речиси ист афинитет спрема (рецептор за епидермалниот фактор за раст) EGFR како и основното глувчешко 225 антитело. Дејствува против клетките со прекумерна експресија на EGFR преку ADCC и се користи во третман на колоректален канцер, неситноклеточен рак на белите дробови и активен е кај рак на глава и врат во комбинација со конвенционалната радиотерапија.

## 2. Хуманизирани IgG1-антитела. Имињата на овие лекови завршуваат со суфиксот - *zumab*.

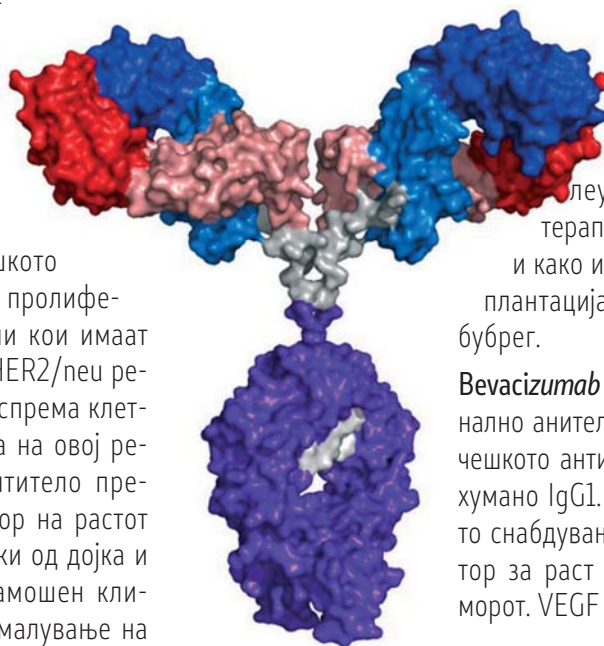
**Trastuzumab** е првото хуманизирано антитело, регистрирано во 1998 година за третман на рак на дојка. Составено е од 1328 аминокиселини со молекулска маса од 148-kDa. Потекнува од глувчешкото антитело 4D5 кое инхибира пролиферација на клеточните линии кои имаат прекумерна експресија на HER2/neu рецепторите, а немаат ефект спрема клетките кои немаат експресија на овој рецептор. Ова глувчешко антитело претставува потентен инхибитор на растот на туморските хумани клетки од дојка и затоа е избрано за понатамошен клинички развој. Со цел за намалување на

(human anti-mouse antibodies) НАМА одговорот 4D5-антителото е хуманизирано. *Картиер и сорбој-ничиџе*, (1992) успеале да го супклонираат хиперваријабилниот регион од 4D5 во плазмиди кои кодираат создавање на константни ланци од хумано IgG1 - антитело и генерирање на вектор кој кодира создавање на химерно антитело кое понатаму е хуманизирано. Добиеното хуманизирано антитело има поголем афинитет спрема HER2/neu отколку 4D5 и одобрено е за терапија на рак на дојка. Дејствува преку ADCC, врзувајќи се за четвртиот субдомен на екстраклеточниот домен на HER2/neu рецепторот. Fc регионот содржи јагленохидратни остатоци кои реагираат со останатите делови од имунолошкиот систем - ефекторни клетки. Откако антителото се врзува за четвртиот субдомен од рецепторот, Fc фрагментот се врзува за ефекторните клетки (макрофаги, природни клетки убијци, моноцити), врши нивна регрутација и убивање на туморските клетки преку фагоцитоза, апоптоза и сл. Сè уште се во фаза клиничките испитувања за употреба на ова антитело кај рак на панкреас, оваријален канцер и неситноклеточен рак на белите дробови кои имаат прекумерна експресија на HER2/neu рецепторот.

**Alemtuzumab** е второто хуманизирано IgG1 моноклонално антитело регистрирано во 2001 година. Претставува анти-CD52 антитело кое се користи во терапија на хронична лимфоцитна леукемија и Т-клеточни лимфоми. Дејствува преку директна индукција на апоптоза и индиректно преку ADCC и CDC.

Освен во терапија на леукемија се користи и во терапија на мултипла склероза и како имunosупресив при трансплантација на коскена срцевина и бубрег.

**Bevacizumab** е хуманизирано моноклонално антитело кое се добива од глувчешкото анти-VEGF-антитело A.4.6.1 и хумано IgG1. Развојот на васкуларното снабдување со крв е значаен фактор за раст и метастазирање на туморот. VEGF е значаен фактор за раст



кој го регулира процесот на ангиогенеза и во случај на метастазирање доаѓа до прекумерна експресија на овој рецептор. Бевацизумаб е анти-VEGF анти-тело кое го контролира процесот на ангиогенеза и од страна на FDA е одобрен во 2004 како терапија од избор кај метастазиран колоректален канцер. Истата година, од страна на FDA, е одобрен како терапија од избор кај напреден и метастазиран неситноклеточен рак на белите дробови во комбинација со карбоплатин и палитаксел. Понатамошните студии покажале дека бевацизумабот е активен сам или во комбинација со други супстанции, спрема различни метастазирани тумори. Поради тоа во 2009 е регистриран за третман на тумор на мозокот и во комбинација со интерферон кај напреден канцер на бубрегот. Во 2011, во комбинација со палитакселот, е регистриран како терапија од избор кај метастазиран рак на дојка. Студиите покажале дека бевацизумабот дејствува инхибиторно на васкуларната пермеабилност, индуцира апоптоза на туморските клетки и го продолжува животот на пациентите.

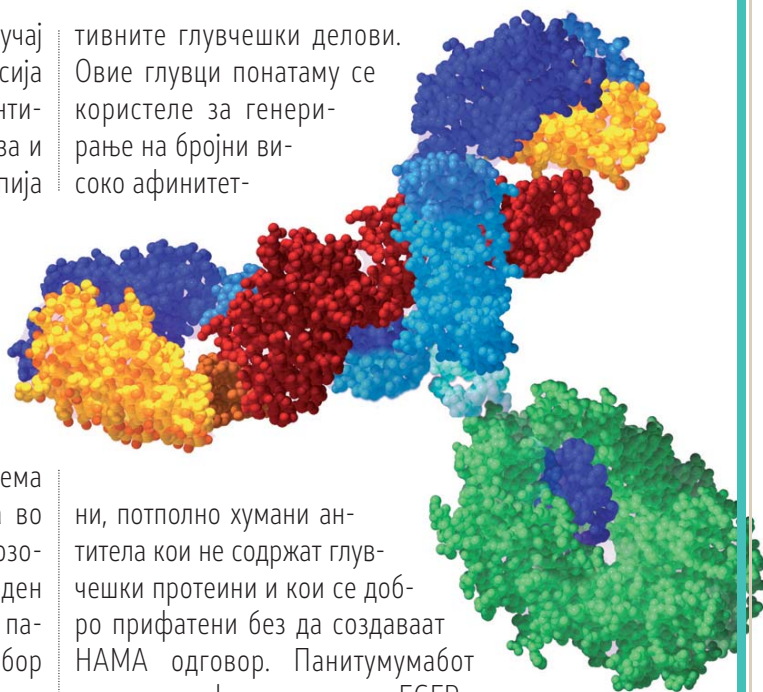
Atezolizumab е најмладото хуманизирано IgG1 анти-тело, одобрено во 2016 година за третман кај пациенти со метастазиран неситноклеточен рак на белите дробови и метастазиран уротелиален карцином, чија болест прогресирала по употребата на терапија со цисплатин. Дејствува преку врзување со протеинот PD-L1, експресиран на туморските клетки и ја блокира интеракцијата со PD-1 рецепторите. Со инхибиција на PD-L1, атезолизумабот може да овозможи активирање на Т-клетките, кои ги препознаваат и убиваат туморските клетки.

**3. Хумани антитела.** Имињата на овие антитела завршуваат со суфиксот - *umab*.

**Panitumumab** е првото хумано моноклонално анти-тело, регистрирано во 2006 година. Претставува хумано IgG2 анти-тело кое е генерирано од ксено глувци. Најпрвин се прави имунизација на ксено глувците со канцерогени хумани клеточни линии A431, кои имаат експресирано над милион EGFR рецептори на површината на клетките. Со процесот на имунизација, кај глувците бил створен хуман имунолошки одговор, со воведување на речиси целосен хуман имуноглобулински локус во гермина-

тивните глувчешки делови.

Овие глувци понатаму се користеле за генерирање на бројни високо афинитет-



ни, потполно хумани антитела кои не содржат глувчешки протеини и кои се добро прифатени без да создаваат НАМА одговор. Панитумумабот има висок афинитет спрема EGFR рецепторите и за разлика од IgG1 антителата каде што ADCC се смета за главен механизам на дејствување, IgG2 антителата дејствуваат преку неутрофил-посредувана реакција. Fc фрагментот на IgG2 се врзува за FcγRIIIa рецепторот, кој се наоѓа на површината на миелоидните клетки - моноцити/макрофаги. Ова анти-тело е активно кај КРАС мутираниот метастазиран колоректален канцер. Претставува мал G-протеин кој е кодиран од страна на КРАС генот. Мутацијата на овој ген е причина за создавање на различни видови на канцери. Панитумумабот покажал значително продолжување на животот на пациентите кога се дава во комбинација со FOLFOX4, отколку конвенционалната терапија.

**Ofatumumab** е второ хумано анти-тело регистрирано во 2009 година. Претставува хумано анти-CD20 IgG1 анти-тело со молекулска маса од 149 kDa. Како и останатите IgG1 антитела дејствува преку CDC и ADCC, но не предизвикува директна апоптоза. Поизразен е ефектот на CDC кај туморските клетки, отколку ADCC и активно е кај различни видови на леукемии (нехочкинов лимфом и хронична лимфоцитна леукемија и В-клеточен лимфом) и автоимуни заболувања (мултипла склероза и ревматоиден артритис). Како втора генерација на анти-CD20 покажува поголема ефикасност отколку ритуксимабот. Има послаба имуногеност, појак CDC ефект и е активен кај клеточните линии кои се резистентни на ритуксимабот.



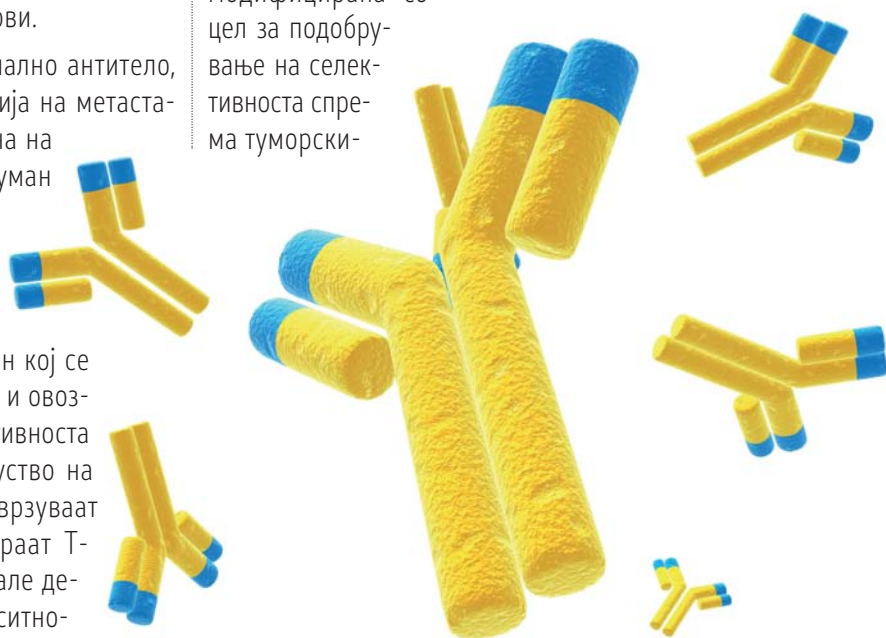
**Ipilimumab** е хумано IgG1 моноклонално антители кое се добива со користење на трансгени глувци (HuMab) од кои се исфрлени ендогените имуноглобулински гени и заменети со хуманите локуси. Претставува анти-CTLA-4 (цитотоксичен Т-лимфоцитен антиген-4) антители, регистрирано во 2011 година за терапија на метастатски меланом. Туморските клетки можат лесно да бидат препознаени и убиени од Т-лимфоцитите. Меѓутоа, овој механизам може да биде прекинат од страна на инхибиторните точки, како што е CTLA-4. Ипилимумабот дејствува така што се врзува за CTLA-4, го блокира овој инхибиторен механизам и се овозможува убивањето на туморските клетки со помош на Т-лимфоцитите. Клиничките студии покажале дека ова антители само или во комбинација со радиотерапија е активно кај рак на простата и во комбинација со палитаксел и карбопластин кај неситноклеточен и ситноклеточен рак на белите дробови.

**Nivolumab** е хумано IgG4 моноклонално антители, одобрено во 2014 година, за терапија на метастазиран меланом. Се добива од страна на трансгените глувци кои содржат хуман имуноглобулински минилокус за тешките ланци и имуноглобулински локуси за хуманите лесни ланци. Дејствува на тој начин што го блокира PD-1 (протеин кој се наоѓа на површината на Т-клетките) и овозможува Т-клетките да ја задржат активноста спрема туморските клетки. Во отсуство на ниволумаб, туморските клетки се врзуваат за PD-1 протеинот и ги инактивираат Т-клетките. Клиничките студии покажале дека ниволумабот е ефикасен и кај неситноклеточен рак на белите дробови, а во 2015 година е одобрен како препарат за терапија на овој вид на тумор.

**Olaratumab** е најново хумано IgG1 моноклонално антители, регистрирано во 2016 година за терапија на пациенти со саркома на меки ткива. Дејствува на тој начин што ја блокира алфа субединицата на рецепторот за тромбоцит факторот за раст (PDGFR). Клиничките студии покажале дека е најефикасен кога се дава заедно со конвенционалната хемо-

терапија со доксорубицин и значително ја подобрува состојбата на пациентите кај кои е невозможна операција или радиотерапија.

Како заклучок може да се каже дека користењето на моноклоналните антители во терапија на различни видови канцери е еден од најголемите успеси во последната деценија. Овој успех се заснова на долгогодишните научни истражувања, чија главна цел била разбирање на комплексноста на структурата на антителата, целните места, односно рецепторите за кои се врзуваат истите и имунолошкото регулирање на растот на туморот. Афинитетот на антителата може да биде прилагоден така да се намали неговото врзување за нормалните ткива и подобрување на пенетрацијата и задржувањето во туморските клетки. Големината, структурата и специфичноста на антителата може да биде модифицирана со цел за подобрување на селективноста спрема туморски-



те ткива. Подобрувањето на технологијата на конјугација овозможува развој на имуноконјугати и значителна селективна испорака на цитотоксичните агенси до туморските клетки. Овие имуноконјугати претставуваат следна генерација на препарати за третман на различни видови тумори. Развојот на радиофармацијата овозможува развој на радиоимуноконјугати кои се значително поефикасни отколку неконјугираните антители. ■

Неконјугирано антитело	Тип на антитело	Антиген	Механизам на дејство	Индикации	Година на регистрација
<b>Rituximab</b>	Химерно IgG1	CD20	ADCC, CDC, директна индукција со апоптоза	не-Хочкинов лимфом, хронична лимфоцитна леукемија, ревматоиден артритис	1997
<b>Trastuzumab</b>	Хуманизирано IgG1	HER2/neu (ErbB2)	Инхибиција на HER2 рецепторот преку ADCC	Рак на дојка, панкреас, оваријален канцер и канцер на бели дробови	1998
<b>Alemtuzumab</b>	Хуманизирано IgG1	CD52	ADCC, CDC, директна индукција со апоптоза	Хронична лимфоцитна леукемија ревматоиден артритис и трансплантација	2001
<b>Cetuximab</b>	Химерно IgG1	EGFR (ErbB1)	Инхибиција на EGFR рецепторот преку ADCC	Колоректален канцер, рак на белите дробови, рак на главата и вратот	2004
<b>Bevacizumab</b>	Хуманизирано IgG1	VEGF	Инхибиција на VEGF рецепторот	Метастазиран колоректален рак, Рак на белите дробови, бубрегот, мозокот и дојките	2004
<b>Panitumumab</b>	Хумано IgG2	EGFR (ErbB1)	Инхибиција на EGFR рецепторот	Колоректален канцер	2006
<b>Ofatumumab</b>	Хумано IgG1	CD20	ADCC, CDC	не-Хочкинов лимфом, хронична лимфоцитна леукемија, ревматоиден артритис	2009
<b>Ipilimumab</b>	Хумано IgG1	CTLA-4	Инхибиција на CTLA-4 рецепторот преку ADCC	Меланом, рак на простата и белите дробови	2011
<b>Nivolumab</b>	Хумано IgG4	PD-1	Инхибиција на PD-1 рецепторот	Меланом, рак на белите дробови	2014
<b>Atezolizumab</b>	Хуманизирано IgG1	PD-L1	Инхибиција на PD-L1	Уротелијален карцином, метастазиран неситноклеточен канцер на белите дробови	2016
<b>Olaratumab</b>	Хумано IgG1	PDGF-R	Инхибиција на алфа субединицата на PDGF-R	Саркома на меки ткива	2016

*м-р фарм. Марија Шџерјова, проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет "Гоце Делчев" - Штип*