

АРХИВИ НА ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ ARCHIVES OF PUBLIC HEALTH

Vol.8 No.1 2016



Институт за јавно здравје на Република Македонија
Institute for Public Health of the Republic of Macedonia

Архиви на јавното здравје (Арх Ј Здравје) е медицинско стручно-научно списание што го издава Институтот за јавно здравје на Република Македонија.

Издавач: Институт за јавно здравје на Република Македонија

Претседател на редакцискиот одбор

Шабан Мемети

Главен уредник

Гордана Ристовска

Заменик главен уредник

Вјоса Речица

Редакцискиот одбор:

Владо Спиркоски, Гордана Кузмановска, Елена Косевска,
Драгана Чкалевска, Арменд Исени, Катерина Старковска, Весна Костиќ,
Зорица Арсова Сарафиновска, Мирка Шишковска

Уредувачки одбор:

Тед Тулчински (Израел)
Јадранка Мустајбегович (Хрватска)
Јадранка Божигов (Хрватска)
Лијана Зајетал Крагел (Словенија)
Фокион К. Восниакос (Грција)
Александар Спасов (Бугарија)
Стефка Петрова (Бугарија)
Снежана Симич (Србија)
Илија Брчески (Србија)
Лубица Агаласова Соботова (Словачка)
Насер Рамадани (Косово)
Драган Ѓорѓев (Македонија)
Елисавета Стикова (Македонија)
Фимка Тозија (Македонија)
Михаил Кочубовски (Македонија)
Елена Косевска (Македонија)
Азиз Положани (Македонија)

Лектор за македонски и англиски јазик:

Ленче Даневска

Техничка подготовка:

Октај Омерагиќ

ISSN 1857-7148

СОДРЖИНА

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ – PUBLIC HEALTH

**ЕВАЛУАЦИЈА НА ПРОГРАМИТЕ ЗА ПРЕВЕНЦИЈА НА МАЛИГНИ
НЕОПЛАЗМИ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА (2005-2015)****EVALUATION OF THE PROGRAMS FOR MALIGNANT
NEOPLAZM PREVENTION, MACEDONIA FROM 2005 TO 2015**

Моме (Mome) Спасовски (Spasovski), Даниела (Daniela) Чингоска (Chingoska) 5

**АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНЦИЈА (AMR) ВО ЕВРОПА И
БАЛКАНСКИОТ РЕГИОН – ПРЕГЛЕД НА СЕГАШНАТА СОСТОЈБА****ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AMR) IN EUROPE AND BALKAN REGION:
AN OVERVIEW OF CURRENT SITUATION**Никола (Nikola) Пановски (Panovski), Билјана (Biljana) Какараскоска (Kakaraskoska) Боцеска (Boceska),
Ана (Ana) Кафтандчиева (Kaftandzieva), Жаклина (Zaklina) Цековска (Cekovska), Голубинка (Golubinka)
Бошевска (Bosevska), Кристина (Kristina) Христова (Hristova), Неда (Neda) Милевска (Milevska) 12**ИСХРАНАТА И ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ – СОСТОЈБА, ПОЛИТИКИ И ПРЕДИЗВИЦИ****PUBLIC HEALTH NUTRITION – STATE, POLICIES AND CHALLENGES**

Игор (Igor) Спироски (Spiroski) 20

**ПРИСТАП ДО БЕЗБЕДНА ВОДА ЗА ПИЕЊЕ ВО СЕВЕРОИСТОЧНИОТ
РЕГИОН НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА- РЕТРОСПЕКТИВНА АНАЛИЗА****ACCESS TO SAFE DRINKING WATER IN THE NORTHEASTERN
REGION OF THE REPUBLIC OF MACEDONIA - RETROSPECTIVE ANALYSIS**Мимоза (Mimoza) Величковски (Velichkovski),
Бедри (Bedri) Велиу (Veliu), Михаил (Mihail) Кочубовски (Kocubovski) 28

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА - CLINICAL SCIENCE

**ЕФЕКТИ НА CYP3A4 ГЕНЕТСКИ ПОЛИМОРФИЗМ ВРЗ ПОСТОПЕРАТИВНАТА
ПОТРОШУВАЧКА НА FENTANYL ПРИ ТРЕТМАН НА ПОСТОПЕРАТИВНАТА БОЛКА****EFFECTS OF CYP3A4 GENETIC POLYMORPHISM ON POSTOPERATIVE
FENTANYL CONSUMPTION IN THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN**Вања (Vanja) Џамбазовска (Dzambazovska) Трајковска (Trajkovska), Јордан (Jordan) Нојков (Nojkov),
Андријан (Andrijan) Карталов (Kartalov), Биљана (Biljana) Кузмановска (Kuzmanovska), Татјана (Tatjana)
Спировска (Spirovska), Ѓорѓи (Gjorgji) Трајковски (Trajkovski), Реџеп (Redzep) Сељмани (Seljmani), Надица
(Nadica) Матевска (Matevska) Гешковска (Geshtakovski), Александар (Aleksandar) Димовски (Dimovski) 35

ЕВАЛУАЦИЈА НА ПРОГРАМИТЕ ЗА ПРЕВЕНЦИЈА НА МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА (2005-2015)

Моме Спасовски¹, Даниела Чингоска²

¹ *Институт за социјална медицина, Медицински факултет, Универзитет „Св Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија*

² *Одделение за социјална медицина, Центар за јавно здравје, Охрид, Република Македонија*

Извадок

Цитирање: Спасовски М, Чингоска Д. Евалуација на програмите за превенција на малигни неоплазми во Република Македонија (2005-2015). *Arch J Здравје* 2016; 8 (1): 5-11

Клучни зборови: евалуација; хронични незаразни болести; програми за превентивна здравствена заштита; морбидитет; морталитет.

***Кореспонденција:** проф. д-р Моме Спасовски. Институт за социјална медицина, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Македонија. E-mail: mome_spasovski@yahoo.com

Примено: 1-сеп-2016; **Ревидирано** 15-окт-2016; **Прифатено:** 28-окт-2016; **Објавено:** 30-дек-2016

Печатарски права: © 2016 Моме Спасовски. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Болести на современиот живот и водечка причина за морбидитет и морталитет во Република Македонија и во светот се хроничните незаразни болести. Комплексноста на нивната појава има значајно влијание врз нивната превенција за што е потребна широка интерсекторска соработка. Владата на Р.М. преку Министерството за здравство на Р.М. донесува програми за превентивна здравствена заштита, со чија реализација се очекува подобрување на здравствената состојба на населението. Целта на трудот е со евалуација на Програмите за рана детекција на малигни заболувања во Р.М. за периодот во кој се донесуваат, да се анализираат ефектите на мерките и активностите преку достигнатите стапки на морбидитет и морталитет од малигни болести. Направена е и компарација со резултатите во однос на намалувањето на морталитетот со воведување на програмите во три соседни земји, Хрватска, Србија и Словенија. Користени се годишните програми за превентивна здравствена заштита во Р.М. и соседните земји, податоци од регистрите за хронични незаразни болести како и реализираните финансиски средства одвојувани за превентивните активности. Користени се и податоци од Светска здравствена организација за стандардизирана стапка на морталитет од оваа група на заболувања во соседните земји. Резултатите покажуваат дека морталитетот од малигни неоплазми се движи од 180,3 во 2010 година, 172,5 во 2011 по воведување на програмата и 180,4 во 2014 година. Заклучокот од трудот е дека има намалување на болничкиот морбидитет од оваа група на заболувања во Р.М. Во однос на морталитетот се бележи непостојаност. Најдобар резултат покажува превентивната програма за рак на дојка со континуирано намалување на морталитетот од ова заболување од спроведувањето на оваа програма на национално ниво. Во соседните земји најдобри резултати според намалување на стапката на морталитет како индикатор покажуваат превентивните програми во соседна Србија.

PUBLIC HEALTH

EVALUATION OF THE PROGRAMS FOR PREVENTION OF MALIGNANT NEOPLASMS IN REPUBLIC OF MACEDONIA (2005-2015)

Mome Spasovski¹, Daniela Cingoska²

¹ *Institute for social medicine, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia.*

² *Department for social medicine, Center for public health Ohrid, Republic of Macedonia.*

Abstract

Citation: Spasovski M and Cingoska D. Evaluation of the programs for prevention of malignant neoplasms in Republic of Macedonia (2005-2015). *Arch Pub Health* 2016; 8(1): 5-11 [Macedonian]

Key words: evaluation; chronic noncontagious disease; programs for preventive health care; morbidity; mortality.

***Correspondence:** prof. d-r Mome Spasovski. Institute for social medicine, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: mome_spasovski@yahoo.com

Received: 1-Sep-2016; **Revised:** 15-Oct-2016; **Accepted:** 28-Oct-2016; **Published:** 30-Dec-2016

Copyright: © 2016 Mome Spasovski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

The chronic noncontiguous diseases (contemporary living diseases) are leading cause of morbidity and death in the Republic of Macedonia and in the world. The prevention is significantly affected by the complexity of the occurrence of these diseases. It calls for wider cooperation between sectors. The Government of the Republic of Macedonia and the Ministry of Health are creating programs for preventive health protection. The realization of these programs is expected to bring improvement in public health. The aim of this study is to analyze the effects of the measures and undertaken activities by the achieved rate of morbidity and death from malignant diseases. This is done through the evaluation of the Program for early detection of malignant diseases in the Republic of Macedonia for the period it has been prepared for. The results have been compared to those related to decrease of mortality rate in 3 neighboring countries, Croatia, Slovenia and Serbia. Annual programs for preventive health protection in R. M. and neighboring countries have been used, as well as data contained in the registries for chronic noncontiguous diseases and data used for funds that have been allocated to preventive activities. Furthermore, WHO-data for standardized mortality rate resulting from these diseases in the neighboring countries have been used. The results indicate that deaths resulting from malignant neoplasms are 180.3 in 2010, 172.5 in 2011 after the introduction of the program, and 180.4 in the year 2014. The conclusion of the analysis is decrease in the hospital morbidity in R.M., whereas regarding the mortality rate there is inconsistency in the numbers. The preventive program for breast cancer has shown the best results. There is continuous drop in the mortality rates from this disease since the introduction of the program on the national level. When using mortality rate as an indicator, out of all neighbouring countries, Serbia has shown the best results in the preventive programs.

Вовед

Четириите главни групи на хронични незаразни болести, кардиоваскуларните (КВБ), малигните неоплазми, хроничните респираторни болести и дијабетот се болести на современиот живот, водечка причина за морбидитет и морталитет како во развиените земји така и во Р. Македонија. Клучни ризик фактори во појавата на хронични незаразни болести се: употреба на алкохол, употреба на тутун, висок крвен притисок, висок BMI (body mass index), висок холестерол, висока гликемија, намалена употреба на свежо овошје и зеленчук и физичка неактивност. Големо е и влијанието на социјалните и економските услови.

Водечка причина за смрт во Р. Македонија и во светот веќе подолго се КВБ, според МКБ-10 (Шифра И00 - И99), со учество во морталитетот со 57,2%, а веднаш по нив следат малигните неоплазми (Ц00 - Д48) со 18,9%.

Во Р. Македонија мерките за намалување на негативните последици од овие заболувања ги утврдува и предлага Министерството за здравство, а ги усвојува Владата на Р.М., за секоја календарска година, преку донесување превентивни програми. Овде се обработени ефектите од Програмата за рана детекција на малигни неоплазми, резултатите изразени во амбулантно-поликлинички морбидитет, болнички морбидитет и морталитет за овие заболувања како и потребните финансиски средства за реализирање на овие програми. Од 2011 година Р.М. годишно одобрува Програма за рана детекција на малигни заболувања во Р.М. со де-

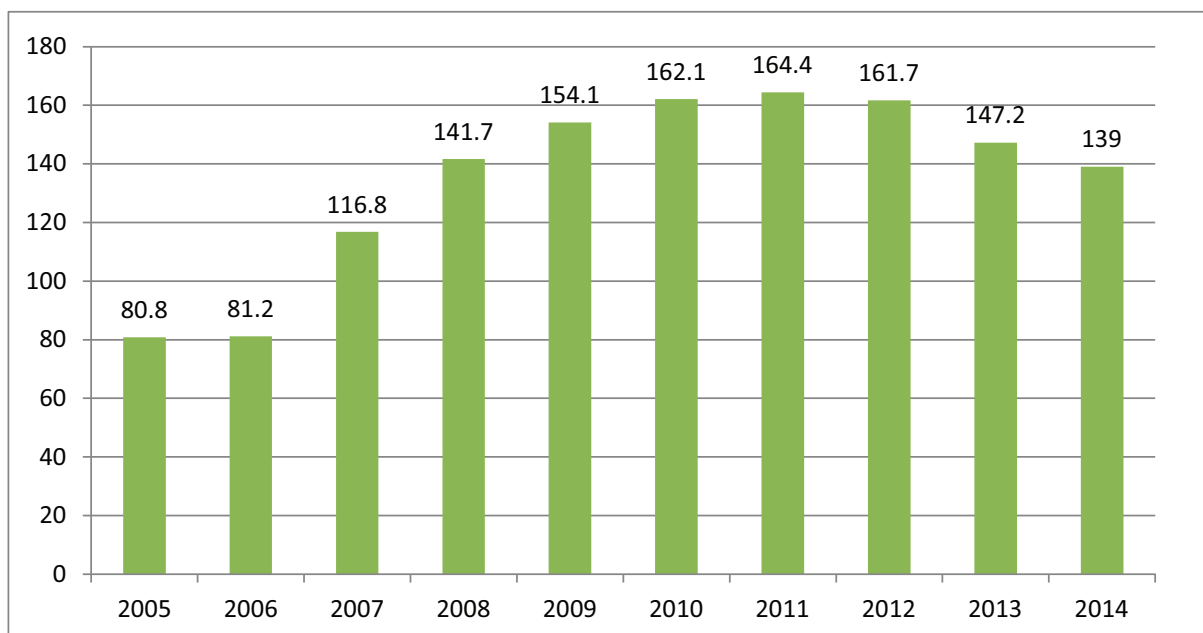
Табела 1. Одобрени финансиски средства од буџетот на Р.М. за реализација на превентивните програми

Година	Одобрени финансиски средства за реализација на Програмата за рана детекција на малигни неоплазми во денари
2012	30 000 000,00
2013	25 000 000,00
2014	33 000 000,00
2015	26 000 000,00

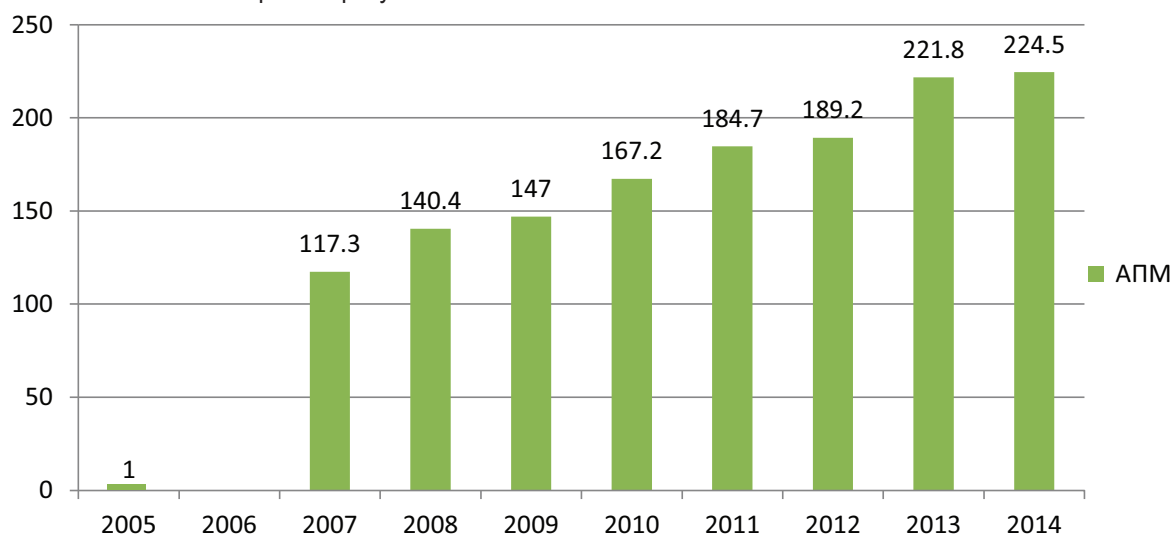
тален опис на скрининг на ракот на дојка и скрининг на ракот на грло на матка. Од 01.10.2007 г. до 31.12.2010 година се воведува и реализира Програмата за рано откривање, дијагностицирање и лекување на ракот на дојка во Р.М. Со оваа програма се постигнува подигнување на свеста кај жената за потребата од редовни прегледи, од 4-5000 прегледи во 2005 година, се постигнува бројка од 40 000 прегледи на годишно ниво во 2010 година. Од 2011 година оваа Програма се издигнува на повисоко ниво, односно се трансформира во Програма за организиран скрининг на рак на дојка во 2011 - 2013 г. која продолжува и во 2014, 2015 и 2016 година со организирано повикување на жените на возраст од 50-69 години за мамографско сликање на дојките. Препорачан временски интервал за организиран скрининг е 2 години. ^(1,2,3,4,5)

Превентивната програма за превенција на колоректален карцином се воведува и почнува да се реализира со Програмата за превен-

Графикон 1. Учество на малигни неоплазми во вкупниот болнички морбидитет во Р.М. изразен преку стапка на 10 000 жители



Графикон 2. Учество на малигни неоплазми во вкупниот амбулантно-поликлинички морбидитет во Р.М. изразен преку стапка на 10 000 жители



ција на малигни заболувања во 2012 година и продолжува во наредните години до 2016 година.^(2,3,4)

Со превентивната програма за рак на простата се отпочна во 2014 година.^(3, 4)

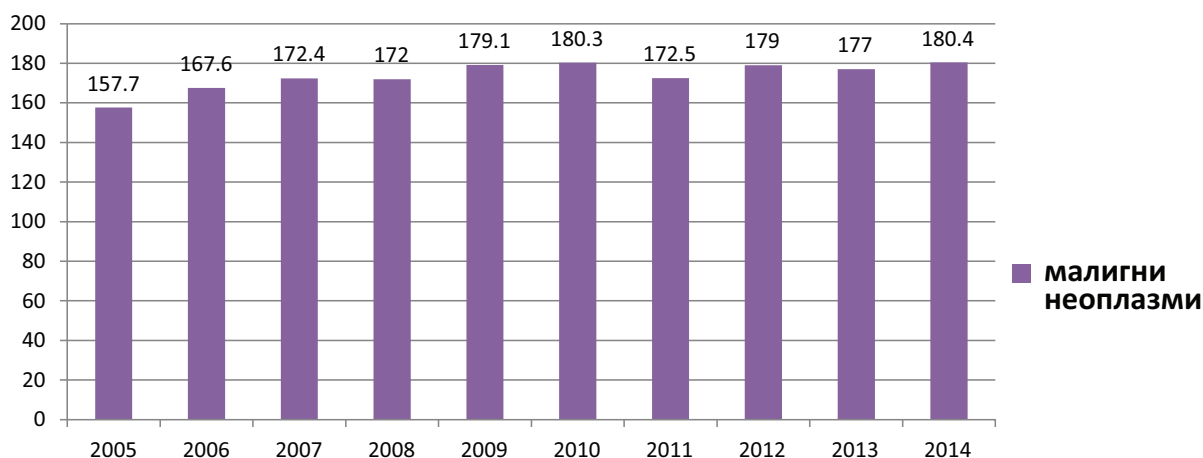
Почнувајќи од 2006 година со закон е овозможено секоја жена на возраст од 19 - 65 години, во државните болници да направи бесплатен скрининг преку Програмата за рано откривање на болести на репродуктивните органи кај жената. Во 2011 година е спроведен организиран пилот скрининг на рак на грло на матка во 4 општини (Прилеп, Гостивар, Штип и Св.Николе). Скринингот на грло на матка е поставен на национално ниво во 2012 година врз основа на препораките на Светската здравствена организација (СЗО) за етапно повикување на жените од различни возрастни групи (од 24-35 години во 2012 година, 36- 48 години во 2013 година и 49-60 годи-

ни во 2014 година). Во 2015 г. повторно се повикуваат жените од 49-60 години заедно со жените од 24-48 години кои претходно не направиле скрининг. Препорачан временски интервал за изведување на организиран скрининг е 3 години.^(1,2,3,4)

Потребните средства за реализација на мерките и активностите предвидени со превентивните програми се одобрени од буџетот на Р.М. Еден дел се од основниот буџет на Р.М., а друг дел се од буџетот за самофинансирање на Министерството за здравство на Р.М. Програмите се реализираат во обем и содржини на одобрените средства.^(1,2,3,4)

Програмата за рана детекција на малигни неоплазми се спроведува и во соседните земји. Во Р. Хрватска се спроведуваат: Програмата за рано откривање на рак на дојка од крајот на 2006 година, Програмата за рано откривање на рак на дебело црево од 2008 година и Про-

Графикон 3. Учество на малигни неоплазми во вкупниот морталитет во Р.М. изразен преку стапка на 100.000 жители



грамата за рано откривање на рак на грло на матка од 2012 година.⁽¹⁰⁾

Во Словенија од 2008 година се спроведува Програма за скрининг на рак на дојка (Програма ДОРА); Скрининг за рак на дебело црево (Програма СВИТ) започнува од 2009 година, а скрининг за рак на грло на матка (Програма ЗОРА) е почнат во 2003 година.⁽¹¹⁾

Во Р. Србија во 2009 година е донесена Националната програма за превенција на рак на дојка и Програмата за превенција на рак на дебело црево, која претставува продолжение на консензус конференцијата „Дијагностика и лечење на карцином на дебело црево“, на некогашното Друштво на колопрокто лози на Југославија, одржана во Белград во 2003 година. Во 2012 и 2013 година, овие две програми биле унапредени со поддршка на ЕУ и проектот „Поддршка за унапредување на Националната програма за борба против рак во Србија“. Во мај 2008 година е донесена Национална програма за превенција на рак на грло на матка.^(12, 13, 14)

Преку достапните податоци од СЗО за стандардизирана стапка на смртност од малигни заболувања за горенаведените држави, направена е споредба на досегашните резултати од спроведувањето на овие национални превентивни програми.

Материјал и методи

Користени се годишните програми за превентивна здравствена заштита, односно Програмата за рана детекција на малигни заболувања на Р.Македонија за 2011, 2012, 2013, 2014 и 2015 година. Потоа се користени податоци од регистрите за хронични незаразни болести, податоци за морталитет од Државен завод за статистика како и податоци за реализираните финансиски средства одвојувани за превентивните активности. За споредба со соседните држави користени се податоци од нивните национални превентивни програми и податоци од СЗО (HFA-Databasis) за споредба на резултатите.

Табела 2. Стапка на умрени од рак на дојка и рак на грло на матка изразена на 100 000 жени и рак на колон и рак на ректум изразена на 100 000 жители во Р.М.

Година	Жени од рак на дојка (Ц50)	Рак на колон (Ц18)	Рак на ректум (Ц20)	Рак на грло на матка (Ц53)
2005	20,4	5,2	3,5	5,9
2006	24,8	7,2	7,9	5,1
2007	26,6	7,9	9,2	6,9
2008	25,5	8,5	8,7	4,2
2009	24,9	7,9	9,9	3,4
2010	30,0	8,1	8,7	3,0
2011	26,3	10,2	8,5	1,5
2012	27,7	8,4	9,1	3,8
2013	26,4	9,7	9,3	3,5
2014	27,0	9,9	8,4	4,1

Табела 3. Движење на стандардизирана стапка на морталитет од малигни неоплазми на 100.000 жители во Хрватска, Србија, Словенија и Македонија за периодот од 2005 до 2013 г. (15)

Година	Хрватска	Србија	Словенија	Р. Македонија*
2005	212.6	199.42	196.96	160.28
2006	210.24	202.71	197.96	169.51
2007	208.22	203.2	202.45	172.32
2008	211.82	203.65	201.56	169.93
2009	210.91	206.61	198.42	173.81
2010	210.82	206.83	195.99	171.5
2011	212.24	200.28	...	...
2012	209.83	201.37	...	...
2013	209.53	198.01	...	...
2014	...	...	...	...
2015	...	...	...	...

Табела 5. Движење на стандардизирана стапка на морталитет од карцином на дојка на 100 000 жители во Хрватска, Србија, Словенија и Македонија за периодот од 2005 до 2013 г. (15)

Година	Хрватска	Србија	Словенија	Р. Македонија*
2005	3.51	9.81	2.74	3.72
2006	3.11	9.98	4.33	3.39
2007	3.79	10.45	3.08	3.58
2008	4.22	10.34	3.06	4.06
2009	3.57	9.36	3.73	3.3
2010	4.1	9.76	3.04	2.75
2011	3.46	9.22	...	...
2012	3.43	9.28	...	...
2013	3.98	9.14	...	...
2014	...	...	...	...
2015	...	...	...	...

Табела 4. Движење на стандардизирана стапка на морталитет од карцином на грло на матка на 100.000 жители во Хрватска, Србија, Словенија и Македонија за периодот од 2005 до 2013 г. (15)

Година	Хрватска	Србија	Словенија	Р. Македонија*
2005	3.51	9.81	2.74	3.72
2006	3.11	9.98	4.33	3.39
2007	3.79	10.45	3.08	3.58
2008	4.22	10.34	3.06	4.06
2009	3.57	9.36	3.73	3.3
2010	4.1	9.76	3.04	2.75
2011	3.46	9.22	...	...
2012	3.43	9.28	...	...
2013	3.98	9.14	...	...
2014	...	...	...	...
2015	...	...	...	...

Резултати

Индикатори за проценка на успехот од реализираните превентивни програми се движењето на стапката на морбидитетот и морталитетот од групите на заболувања кои се опфатени со превентивните програми. Финални резултати од превентивните програми се очекуваат по 5 години од почетокот на соодветната програма. Овде се прикажани достапните податоци за болнички, амбулантно-поликлинички морбидитет и морталитет за малигни неоплазми како група на заболувања и податоци за морталитет за рак на дојка, грло на матка, колон и ректум поединечно. Прикажани се и движењето на стандардизирана стапка на морталитет од малигни неоплазми како група на заболувања и рак на дојка и рак на грло на матка поединечно на 100 000 жители во Хрватска, Србија, Словенија и Македонија за периодот од 2005 до 2013 г. (до кога има достапни податоци) ^(6,78,9)

Дискусија

Програмата за рана детекција на малигни неоплазми во Р.М. се воведува во 2011 година од кога податоците покажуваат континуиран пад на болничкиот морбидитет од малигни неоплазми како група на хронични незаразни болести, а амбулантно – поликлиничкиот морбидитет е во постојан пораст. (Графикон 1, 2). Во однос на морталитетот се бележи непостојаност, од 180,3 во 2010 година, 172,5 во 2011 по воведување на програмата и 180,4 во 2014 година, односно зголемување на стапката во 2012, намалување во 2013 и повторно зголемување во 2014 година. (Графикон 3).

Морталитетот од малигни неоплазми како група на заболувања во Р.Хрватска не бележи значителен пад со почетокот на програмите во 2006 година. Од 210,24 во 2006 се намалува на 209,53 во 2013. И во Словенија има мало намалување на морталитетот од малигни неоплазми од 196,96 во 2005 г. на 195,99 во 2010г.

Во Србија од 206,61 во 2009 г. се намалува на 198,01 во 2013 г. (Табела 4).

Од 2006 година со почетокот на реализација на опортунистичкиот скрининг на рак на дојка, започнува тренд на зголемување на морталитетот кај жени од рак на дојка, сè до 2010 година за потоа, со почетокот на реализација на превентивната програма за рана детекција на малигни неоплазми започне и намалување на стапката на морталитетот од рак на дојка кај жени во Р.М., и тоа од 30,0 во 2010 г. на 27,0 во 2014 г. (Табела 2).^(6,7,8,9)

Од 2006 година во Р.Хрватска морталитетот од рак на дојка се зголемил од 25,15 на 26,76 во 2013г. Во Словенија бележи намалување од 27,42 во 2008г. на 24,73 во 2010 г. Во Србија исто така се намалува морталитетот, од 2009 г. од 30, 22 на 28,88 во 2013г. (Табела 6).

Од 2007 до 2011 година во Р.М. се бележи намалување на стапката на морталитет од рак на грло на матка кај жени; во 2011 г. има најмала стапка од 1,5/100 000, за потоа пак да се зголеми во 2012 година. Во 2013 се бележи намалување и повторно зголемување во 2014 година. (Табела 2).^(6,7,8,9)

Во 2012 г. во Р.Хрватска морталитетот од рак на грло на матка бил 3,43, а во 2013г. 3,98. Во Словенија има дури и зголемување на морталитетот, од 2,74 во 2005 г. на 3,04 во 2010г. Во Србија од 10,34 во 2008 г. се намалува на 9,14 во 2013 г. (Табела 5).

Од 2012 година, по воведување на превентивната програма за колоректален карцином (КРК), се бележи зголемување на стапката на морталитет од рак на колон, но намалување на стапката на морталитет од рак на ректум. Сепак, до 2017 година е рано да зборуваме за успех или неуспех на оваа програма. (Табела 2).^(6,7,9)

Со превентивната програма за рак на простата се отпочна во 2014 година, така што не располагаме сè уште со податоци врз основа на кои можеме да дискутираме за нејзиниот успех.^(3,4)

Заклучок

Во Р.М. има опаѓање во учеството на малигните заболувања како група на заболувања во вкупниот болнички морбидитет, но зголемување на нивното учество во вкупниот амбулантно – поликлинички морбидитет. Програмата за рана детекција на малигни заболувања во целост сè уште не покажала успех во опаѓање на вкупниот морталитет од оваа група на заболувања. Најдобар резултат во однос на опаѓањето на морталитетот покажува Програмата за рана детекција на рак на дојка.

Програмата за рана детекција на малигни заболувања како група на болести покажува најдобри резултати во Србија, а мало намалување на морталитетот во Хрватска и Словенија. (Табела 3).

Програмата за рано откривање на рак на грло на матка покажува резултат со мало опаѓање на морталитетот само во Србија. (Табела 4).

Се бележи намалување на стапката на морталитет од рак на дојка и во Србија и во Словенија, додека во Хрватска, Програмата за рано откривање на рак на дојка не дава резултати. (Табела 5).

Референци

1. Службен весник на Република Македонија бр. 9/2012, Програма за рана детекција на малигни заболувања во Република Македонија за 2012 година
2. Службен весник на Република Македонија бр. 4/2013, Програма за рана детекција на малигни заболувања во Република Македонија за 2013 година
3. Службен весник на Република Македонија бр. 17/2014, Програма за рана детекција на малигни заболувања во Република Македонија за 2014 година
4. Службен весник на Република Македонија бр. 196/2014, Програма за рана детекција на малигни заболувања во Република Македонија за 2015 година
5. Службен весник на Република Македонија бр. 146/2007, Програма за рано откривање, дијагностицирање и лекување на ракот на дојката во Република Македонија за 2008 година
6. Стамболиева В. и др. Анализа на болнички морбидитет во Република Македонија 2012-2013, Скопје 2013, Сектор за промоција, анализа и следење на незаразни болести, Институт за јавно здравје на РМ 2015. -88 стр; граф. прикази; 30цм
7. Стамболиева В. и др. Анализа на болнички морбидитет во Република Македонија 2013 и 2014-, Скопје 2015, Сектор за промоција, анализа и следење на незаразни болести, Институт за јавно здравје на РМ 2015
8. Чкалеска Д. и др. Малигни неоплазми во Република Македонија 2001-2010, Скопје 2012, Институт за јавно здравје на РМ
9. Чкалеска Д. и др. Информација Малигни неоплазми во РМ, 2010- 2012, Скопје 2013, Центар за статистичка обработка на здравствени податоци, публицистика и едукација, ЈЗУ Институт за јавно здравје на РМ
10. Vajagić M, Jelavić M. Nacionalni preventivni programi ranog otkrivanja raka, organizacija i financiranje, Stručni i znanstveni radovi Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, PREGLED 2015, достапно на http://www.stampar.hr/sites/default/files/Publikacije/2016/file/ajax/field_image/und/0/form-hp2ZY_rv91z277VN2-_bD_UbzdLeNhavFOtLXl5CWWA/pregled_2015-web.pdf
11. Organizirani presejalni program za zgodnje odkrivanje raka, Nacionalni Institut za javno zdravlje, dostapno на <http://www.nijz.si/sl/7-11-marec-2016-slovenski-ten-den-boja-proti-raku>

12. Nacionalni program ranog otkrivanja carcinoma dojke, Sluzbeni glasnik RS 05 br.110 –6916/2013, dostapno na <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Septembar/Avgust2013UredbaRanoOtkrivanjeKarcinoma-Dojke.pdf>
13. Nacionalni program ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma, Sluzbeni glasnik RS 05 br.110 –6914/2013, dostapno na <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Septembar/Avgust2013UredbaRanoOtkrivanjeKolorektalniKarcinom.pdf>
14. Национални програм за превенцију рака грлича материце - програм организованог скрининга, dostapno na <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/Zakoni/Strategije/Nacionalni%20Program%20Za%20Preveniciju%20Raka%20Grlica%20Materice.pdf>
15. European health for all database (HFA-DB) WHO/Europe July 2016 dostapno na <http://data.euro.who.int/hfad/>

АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНЦИЈА (АМР) ВО ЕВРОПА И БАЛКАНСКИОТ РЕГИОН – ПРЕГЛЕД НА СЕГАШНАТА СОСТОЈБА

Никола Пановски¹, Билјана Какараскоска Боцеска², Ана Кафтанџиева¹,
Жаклина Цековска¹, Голубинка Бошевска², Кристина Христова³, Неда Милевска⁴

¹ Институт за микробиологија и паразитологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија

² Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, Република Македонија

³ Фонд за здравствено осигурување на Република Македонија

⁴ НВО Сидуриум, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Пановски Н, Какараскоска Боцеска Б, Кафтанџиева А и сор. Антимикробна резистенција (АМР) во Европа и Балканскиот регион – преглед на сегашната состојба. Арх Ј Здравје 2016; 8 (1):12-19

Клучни зборови: антимикробни средства; резистенција; потрошувачка; инвазивни соеви.

***Кореспонденција:** проф. д-р Никола Пановски. Институт за микробиологија и паразитологија Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Македонија. E-mail: panovskin@yahoo.com

Примено: 20-окт-2016; **Ревидирано** 28-окт-2016; **Прифатено:** 10-ное-2016; **Објавено:** 30-дек-2016

Печатарски права: © 2016 Никола Пановски. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Антимикробната резистенција (АМР) претставува глобален проблем, чијшто размер е особено загрижувачки во оние земји каде што не постојат доволно силни системи за нејзино следење и контрола. Токму затоа, во 2011 година сите земји во СЗО Европскиот регион го усвоија Европскиот стратешки акциски план за антимикробна резистенција којшто предвидува мапирање на употребата на антибиотици и АМР, со цел подобрување на рационалната употреба на антибиотици и намалување на антимикробната резистенција. Овој феномен не ја заобиколува ниту Македонија, на што упатува фактот дека во регионот, таа се вбројува меѓу земјите со највисоко ниво на пропишани, издадени и купени антибиотици. Целта на овој труд е да се направи краток преглед на антимикробната резистенција во Европа, со фокус на регионот на Балканот, посебно Македонија; да се нагласи блиската врска помеѓу потрошувачката на антибиотици и резистенцијата кон нив, а со тоа и водечката улога што лекарите ја имаат во контрола на овој феномен. Извори на податоци: за потрошувачка на антимикробни средства: ECDC (2014): Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012; Фонд за здравствено осигурување на Македонија - ФЗОМ – податоци за препишани лекови на рецепт; за резистенцијата кон антимикробни лекови: за земјите членки на ЕУ, EARS-Net - Surveillance Report - Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe, 2013. CAESAR- (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance), се однесува на земји од наведените региони кои не се членки на ЕУ. Протоколите од EARS-Net и CAESAR се идентични. Според нив се следат следниве микроорганизми кои се изолирани од крв и цереброспинален ликвор (инвазивни соеви): *Staphylococcus aureus* (MR-SA), *Streptococcus pneumoniae* (Pen R), *Escherichia coli* (ESBL+, карбапенемаза +), *Klebsiella pneumoniae* (ESBL +, карбапенемаза +), *Enterococcus faecium* и *faecalis* (VRE), *Pseudomonas aeruginosa* (мултирезистентен) и *Acinetobacter* spp. Резултати: Потрошувачката на антибиотици во земјите од ЕУ покажува големи варијации. Во Грција се препишале најмногу, или 31,9 ДДД (дефинирани дневни дози) на антибиотик на 1000 жители, а во Холандија најмалку, 11,3 ДДД. Односот изнесува 2,8. Просечно, во ЕУ се препишувале по 21,5 ДДД во 2012 година. Во Македонија според податоците на ФЗО во последните 5 години, ДДД на рецепт кој го признава Фондот изнесува помеѓу 17-20 ДДД на 1000 жители. Во овој број не се опфатени антибиотиците кои ги купуваат пациентите. Процентите на резистенција на инвазивните соеви на Балканот и во Р. Македонија се сигнификантно повисоки од просечните во ЕУ, и се слични со резистенцијата во земјите на Јужна и Југоисточна Европа.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AMR) IN EUROPE AND BALKAN REGION: AN OVERVIEW OF CURRENT SITUATION

Nikola Panovski¹, Biljana Kakaraskoska Boceska², Ana Kaftnadzieva¹, Zaklina Cekovska¹, Golubinka Bosevska², Kristina Hristova³, Neda Milevska⁴

¹ *Institute for microbiology and parasitology, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia.*

² *Institute for public health of Republic of Macedonia. Skopje, Republic of Macedonia.*

³ *Health Insurance Fund, Skopje, Republic of Macedonia.*

⁴ *NGO Studiorum, Skopje, Republic of Macedonia.*

Abstract

Citation: Panovski N, Kakaraskoska Boceska B, Kaftandzieva A et al. Antimicrobial resistance (AMR) in Europe and Balkan region: An overview of current situation. Arch Pub Health 2016; 8(1): 12-19 [Macedonian]

Key words: antimicrobial agents; resistance; consumption; invasive strains.

***Correspondence:** prof. d-r Nikola Panovski. Institute for microbiology and parasitology, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: panovskin@yahoo.com

Received: 20-Oct-2016; **Revised:** 28-Oct-2016; **Accepted:** 10-Nov-2016; **Published:** 30-Dec-2016

Copyright: © 2016 Nikola Panovski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Antimicrobial resistance (AMR) represents a global problem, particularly concerning the countries with lack of adequate strong systems for its surveillance and control. Thus, in 2011, all countries in WHO European region adopted the European strategic AMR action plan which allocates mapping of consumption and AMR aimed to improve the rational antibiotics use and decreasing of AMR. This phenomenon doesn't bypass Macedonia, because, in the region, our country is among those countries with the most prescribing, delivered and bought antibiotics. The aim of the study is to overview the antimicrobial resistance in Europe with focus on the Balkan region, especially on Macedonia; its close relation with the consumption of antibacterials as well as the leading role that practitioners have in controlling this phenomenon. Source of data: about consumption of antimicrobial drugs, ECDC (2014); Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012, Health Insurance Fund of Macedonia - HIFM, data of prescribed antimicrobials in R.Macedonia; about AMR: EARS-Net, coordinated and funded by ECDC, has produced annual reports on AMR since 2002. Such reports are also produced by the WHO and ever since 2013 functions the CAESAR (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) system for surveillance of antimicrobial resistance in non-EU European and Central Asian countries. EARS-Net performs surveillance of AMR in eight bacterial pathogens of public health importance: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* species, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. Only data from invasive (blood and cerebrospinal fluid) isolates are included. The methodology of collecting, checking and processing of data in CAESAR system are in accordance with the EARS-Net. Results: Consumption varied by a factor of 2.8 between the highest (31.9 DDD per 1 000 inhabitants per day in Greece) and the lowest (11.3 DDD per 1 000 inhabitants per day in the Netherlands). The population-weighted EU/EEA mean consumption was 21.5 DDD per 1 000 inhabitants. The antimicrobial drugs prescribed in the past 5 years in primary health covered by the Health Insurance Fund (HIF) in Macedonia, expressed as DDD, were between 17-20 DDD per 1 000 inhabitants per day. There are no official data on the consumption of antimicrobials in R. Macedonia that are prescribed, but not covered by HIF. Resistance: the percentages of resistance in invasive strains isolated in the Balkans and in R. Macedonia are significantly higher than the average ones in the EU and similar to those in SE and SEE countries.

Вовед

Антибиотиците се едни од најзначајните откритија на современата медицина. Без нив не можат да се замислат модерните медицински процедури и практики, како што се интензивната нега, трансплантацијата на органи и воопшто хирургијата. Како резултат на нивната долготрајна употреба, за жал, во некои земји и неадекватна, како на пример употреба на широкоспектрални антибиотици кога тие не се неопходни, употреба на антибиотици за самоизлекувачки инфекции, најчесто вирусни, додавање на антибиотици во храната на здравите животни, се случи селекција на резистентни бактериски соеви. Антимикробната резистенција (AMP) се шири брзо, почнувајќи од седумдесеттите години на минатиот век. До крајот на минатиот век оваа појава успешно се решаваше со нови пронајдоци на антимикробни лекови. Последнава деценија сме сведоци на забавено откривање на нови антибактериски средства, што доведе до раст на морбидитетот и морталитетот од бактериски инфекции, како и зголемување на финансиските средства за лекување на пациентите инфицирани со резистентни бактерии кон антибиотици. AMP претставува глобален проблем, чијшто размер е особено загрижувачки во оние земји каде што употребата на антибиотици не е законски пропишана или, пак, каде што не постојат доволно силни системи за нејзино следење и контрола⁶¹². Токму затоа, во 2011 година сите земји во СЗО Европскиот регион го усвоија Европскиот стратемски акциски план за антимикробна резистенција којшто предвидува мапирање на употребата на антибиотици и резистенција кон нив, со цел подобрување на рационалната употреба на антибиотици и намалување на антимикробната резистенција⁸. Овој феномен не ја заобиколува ниту Република Македонија, на што упатува фактот дека во регионот, таа се вбројува меѓу земјите со највисоко ниво на пропишани, издадени и купени антибиотици³⁹¹⁰¹¹.

Целта на овој труд е да се направи краток преглед на антимикробната резистенција во Европа, со фокус на регионот на Балканот, посебно Македонија; со докази да се нагласи блиската врска помеѓу потрошувачката на антибиотици и резистенцијата кон нив, а со тоа и водечката улога што лекарите ја имаат во контрола на овој феномен.

Материјал и методи

Извори на податоци:

За потрошувачка на антимикробни средства

1. ECDC (2014): Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. (www.ecdc.europa.eu). Последниот извештај датира од 2012 година. Се однесува на сите земји членки на ЕУ, Исланд и Норвешка. За сите земји има податоци за бројот на препишани лекови во амбулантите, кои се признати со здравствено осигурување; за повеќето земји постојат и податоци за лекови кои се купуваат со лични средства на осигурениците, а постојат и податоци за потрошувачката во болниците².
2. ФЗОМ – податоци за препишани лекови на рецепт постојат за сите лекови вклучително и антимикробните, а објавени се за периодот 2010-2015. За жал, нема податоци за лековите подигнати и купени со „приватен рецепт“, а во завршна фаза е студија за потрошувачката на лековите во болниците од јавното здравство⁹.

За резистенцијата кон антимикробни лекови:

3. EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)- Европска мрежа за следење на антимикробната резистенција (AMP). Формирана е од страна на Европскиот центар за превенција и контрола на болестите (ECDC), постои над 10 години и ги собира податоците за резистенција на инвазивните бактерии (изолирани од крв и цереброспинален ликвор) од земјите членки на Европската Унија, Норвешка и Исланд. Издава годишни извештаи, а во овој труд е користен последниот извештај кој се однесува на 2014 година, Surveillance Report - Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe, 2014 (www.ecdc.europa.eu). Од овој извор се прикажани податоците за резистенција на изолати од Бугарија, Грција и Романија, како и на сите останати членки на ЕУ, Исланд и Норвешка за 2014 година¹⁷.
4. CAESAR- (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance), се однесува на 19 земји од наведените региони кои не се членки на ЕУ. Формиран е како заедничка иницијатива на СЗО, ESCMID (Европско здружение за клиничка микробиологија и инфективни болести) и RIVM (Национален институт за јавно здравје на Холандија). Тесно соработува со Европскиот центар за превенција и контрола на болестите (ECDC), а методологијата на собирање, проверка и обработка на податоците е компати-

билна со Европската мрежа за следење на AMP (EARS-Net). За првата година од следењето на резистенцијата, односно за 2013 година, податоци доставија 5 земји: Белорусија, Македонија, Србија, Швајцарија и Турција. Вториот извештај излезе во ноември 2016 година, а се однесува на резултатите од 2014 и 2015 година. Во 2015 година извештаи доставиле и Русија, Босна и Херцеговина, а Косово и за 2014 година, покрај петте земји претходно споменати, кои доставуваат извештаи од 2013 година. Од овој извор се прикажани податоците за резистенција на изолати од Македонија, Србија, Турција, Косово за 2014 година, како и за Босна и Херцеговина за 2015 година⁴⁵.

Протоколите од EARS-Net и CAESAR се идентични. Според нив се следат следниве микроорганизми кои се изолирани од крв и цереброспинален ликвор: *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* (Pen R), *Escherichia coli* (ESBL+, карбапенемаза +), *Klebsiella pneumoniae* (ESBL +, карбапенемаза +), *Enterococcus faecium* и *faecalis* (VRE), *Pseudomonas aeruginosa* (мултирезистентен) и *Acinetobacter spp.* Местото на изолација укажува дека тие се причинители на инфекцијата со голем степен на веројатност. Овие соеви во извештаите се нарекуваат „инвазивни изолати“. Се пријавуваат сите изолирани соеви од овие видови, но само по еден ист сој од еден пациент. Резултатите се прикажуваат како процент на изолирани резистентни соеви од еден вид во однос на вкупно изолираните.

Резултати

Потрошувачка на антибиотици во ЕУ и во Македонија

Фрапантни се разликите во потрошувачката на антибиотици помеѓу земјите во ЕУ. Во Грција се препишале најмногу или 31,9 ДДД (дефинирани дневни дози) антибиотици на 1000 жители, а во Холандија најмалку, 11,3 ДДД. Односот изнесува 2,8 (слика 1.). Во Белгија и Луксембург се препишуваат два пати повеќе антибиотици отколку во соседната Холандија. Просечно, во ЕУ се препишувале по 21,5 ДДД во 2012 година. Најмногу се препишувале пеницилини, вклучително во комбинација со беталактамаза инхибитори, пеницилини со широк спектар на дејство, па потоа макролиди и тетрациклини. Разликите во препишувачките навики не се однесуваат само на квантитетот на антибактериските лекови, туку се уште поизразени кога е во прашање видот на лековите. Така, на пример, ако ги земеме беталактамаза осетливите

пеницилини (природен пеницилин, аминопеницилини) и нивното процентуално учество во вкупно препишаните антибактериски лекови, разликите во рамките на ЕУ се од 0,1% во Италија, до 27,7% во Шведска и 27,9% во Данска. Понатаму, ако се земе односот на потрошувачка на широкоспектрални пеницилини, цефалоспорици, макролиди со онаа на тесноспектрални пеницилини, цефалоспорици, макролиди, се добива најнискиот сооднос од 0,2 во Шведска и Норвешка во однос на највисокиот однос од 258,3 во Грција. Во болничкиот сектор варијациите се многу помали; повторно најниска потрошувачка има во Холандија, со 1 ДДД на 1000 жители дневно до 2,8 во Финска. Просечно во болниците на ЕУ се трошат по 2 ДДД на 1000 жители. Значи, во ЕУ, нешто над 90% од лековите се трошат надвор од болниците².

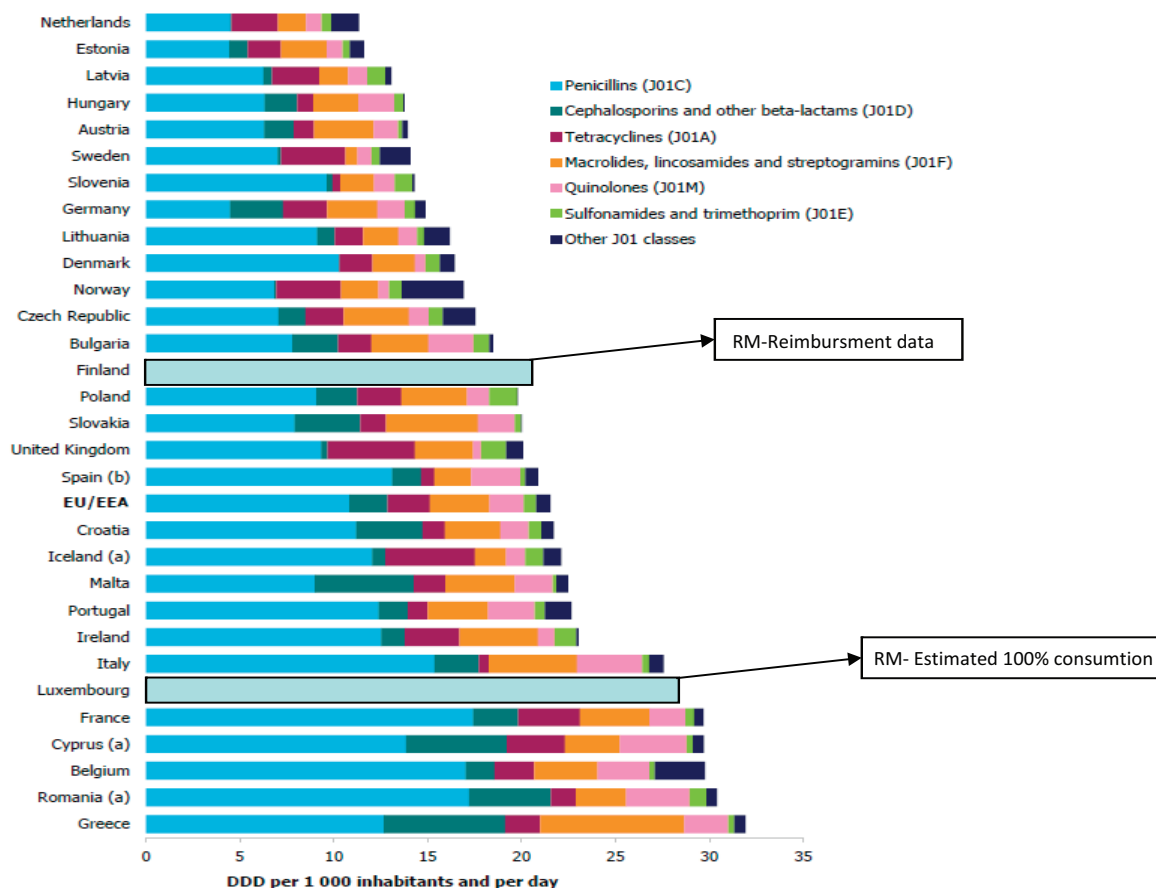
Во Македонија според податоците на Фондот за здравствено осигурување (ФЗО) во последните 5 години, ДДД на рецепт кој го признава Фондот изнесува помеѓу 17-20 на 1000 жители, со тренд на стагнација, па и благо опаѓање до 2013, па повторен благ пораст до 2015 година. Во овој број не се опфатени антибиотиците кои ги купуваат пациентите, па според најоптимистичките проценки таа бројка би изнесувала околу 27 ДДД на 1000, а заедно со болничките лекови се претпоставува дека би била околу 30 ДДД на 1000 жители. Најпесимистичките проценки се дека вкупната потрошувачка на антимикробни лекови во Македонија е до 40 ДДД на 1000 жители. За споредба може да се види дека потрошувачката на лекови земени преку државното осигурување во нашата земја е многу слична со онаа на Шпанија (слика 1). За Кипар се прикажани и болничките лекови⁹.

Според видот на препишаните антибактериски лекови за 2014 година, кои ги покрива ФЗО, во Македонија водечки се пеницилините со околу 840.000 рецепти, од кои 280.000 орален пеницилин и амоксицилин, а 560.000 амоксицилин со клавуланска киселина. Учеството на беталактамаза осетливите пеницилини во однос на вкупно препишаните антибактериски лекови изнесува 14,5%. Односот широкоспектрални/тесноспектрални пеницилини изнесува 2. На второ место се цефалоспорините со околу 505.000, па флуорокинолоните 275.000, и макролидите со 195.000 рецепти. Тетрациклините, кои се на трето место во ЕУ, кај нас се на последно место, по котримоксазолот (60.000) и линкозамините (33.000), со околу 3000 рецепти за доксициклинот. Треба да се има предвид дека пациентите почесто ги купуваат евтините антибиотици со лични средства, а за поскапите инсистираат на рецепт покриен од

ФЗО. Затоа реалната потрошувачка на антибиотици е многу поголема за ефтините лекови, како што се доксициклинот и котримоксазолот, во однос на споменатите податоци од ФЗО. Вкупно се препишуваат околу 1.9 милиони рецепти антибактериски лекови годишно. Речиси една третина од препишаните лекови во 2014 година припаѓаат на лекот амоксицилин-клавуланска киселина, а бројот на рецепти надминува 600.000 во 2015 година, или над 6 ДДД/1000 жители. Ако на оваа бројка се додадат и ДДД на овој лек кои пациентите ги купуваат во аптеките, реално можеме да претпоставиме дека се трошат 10 ДДД на 1000 жители во Македонија, што би изнесувало колку целата потрошувачка на сите антибактериски лекови за системска употреба во Холандија (10 ДДД амбулантски и 1 ДДД болнички)^{9!!!}

Резистенција кон антибиотици во Македонија и на Балканот во споредба со земјите од Европскиот регион

Земјите со ниска стапка на резистенција кон антибиотици имаат генерално пониска употреба на антимикробни средства и аналогно на тоа, во земјите со повисок степен на резистенција, се користат многу повеќе антибиотици. Ова е мошне очигледно прикажано на мапите. На нив се прикажани дел од споменатите бактерии кои се предмет на редовно известување, како проценти на резистентни соеви во однос на вкупно изолираните инвазивни соеви (крв или цереброспинален ликвор). Темноцрвена боја значи дека над 50% од изолатите се резистентни на антибиотикот, црвената боја дека резистенцијата е меѓу 25-50%, темножолтата 10-25%, жолтата 5-10%, темнозелената 1-5%, и светлозелената помалку од 1%. Така, претежно црвената боја е јужно, медитерански и источно, а зелените бои се западно и северно или скандинавски. Во сивобело се земјите од кои нема податоци. Земјите кои се дадени со коси линии



(a) Cyprus, Iceland and Romania provided total care data, i.e. including the hospital sector.

(b) Spain provided reimbursement data, i.e. not including consumption without a prescription and other non-reimbursed courses.

EU/EEA refers to the corresponding population-weighted mean consumption.

Слика1. Потрошувачка на антибиотици вон болниците во ЕУ. Извор: ECDC (2014): Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Прикажано е каде би се наоѓала Р.Македонија со податоците од препишани лекови на рецепт од ФЗО, и претпоставка ако се додадат лековите кои пациентите ги купуваат во аптеките, кога тие би изнесувале 30% од лековите препишани преку ФЗО9.

преку бојата се оние во категорија Б. Тоа значи дека добиените податоци се корисни, но не сема реални, поради малиот број на изолати, како последица од селективно земање на примероци, а со тоа и селектирање на резистентни соеви во хемокултури со позитивни наоди⁵.

АМР во Македонија во споредба со АМР во целата ЕУ:

Просечниот процент за MRSA во ЕУ во 2014 година бил 17,4% (од 0,7 во Холандија до 56 % во Романија); во Македонија изнесувал 34%.

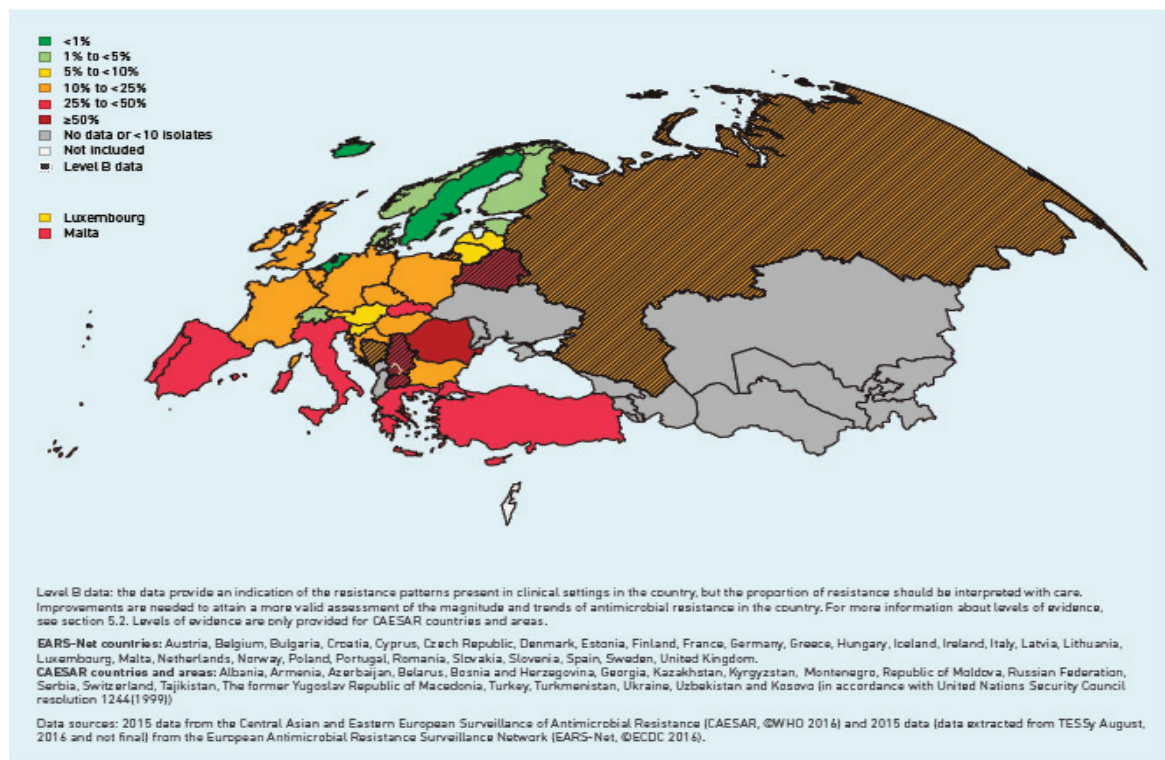


Fig. 8.6 MRSA in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2015

Слика 2. Процент на изолирани инвазивни МРСА, во однос на вкупно изолирани стафилококи во Европскиот регион (EARS-Net и CAESAR).

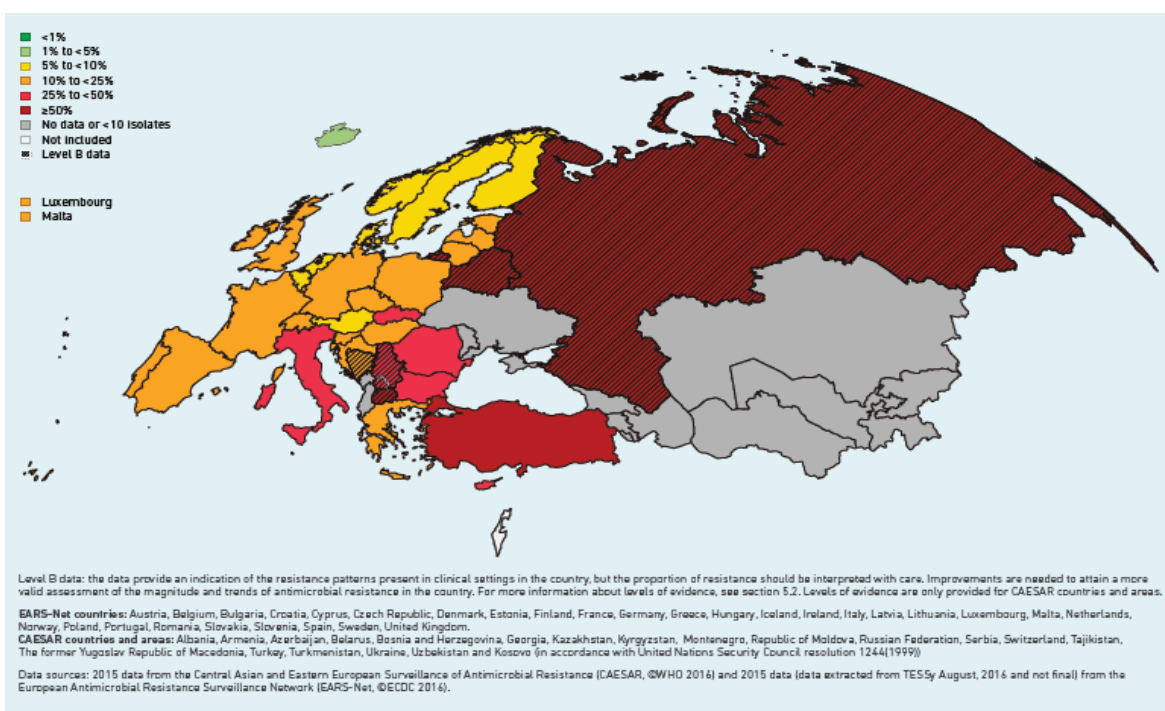


Fig. 8.1 Third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2015

Слика 3. Процент на изолирана инвазивна *Escherichia coli* резистентна на третогенерациски цефалоспорици (EARS-Net и CAESAR)

Табела 1. Инвазивни соеви во ЕУ-ЕЕА и во Македонија во 2014 година

Бактерија	Број на изолати		
	ЕУ-ЕЕА	Мин.-макс.	МКД/ЕУ просек
<i>S.aureus</i>	40414	61-5484	44/162
<i>S.pneumoniae</i>	10456	8-1288	6/42
<i>E.faecalis</i>	9560	12-1741	18/38
<i>E.faecium</i>	8142	11-882	22/32
<i>E.coli</i>	82815	141-10307	56/331
<i>K.pneumoniae</i>	19536	28-2175	38/78
<i>P.aeruginosa</i>	11447	11-1779	8/46
<i>Acinetobacter</i>	4058	3-806	26/16
Вкупно	186428	-	218/745

Просечниот процент на резистентна *E.coli* кон третогенерациски цефалоспорини во ЕУ бил 12% (од 3,3% Исланд до 40,4% Бугарија), 73% во Македонија; кон флуорокинолони во ЕУ просекот бил 22,4%, (од 78% во Исланд до 46,4% Кипар), 71% во Македонија и кон аминогликозиди во ЕУ бил 9,8% (од 4,6 во Исланд до 28,2% во Бугарија), 64% во Македонија.

Просечниот процент на резистентна *K.pneumoniae* кон третогенерациски цефалоспорини во ЕУ бил 28% (од 0% во Исланд до 74,8% во Бугарија), во Македонија 82%; кон флуорокинолони во ЕУ 27,4% (од 3,6% во Исланд до 70,8% во Словачка), во Македонија 32%; кон аминогликозиди во ЕУ бил 23,1% (од 2,3% во Финска до 68,2% во Словачка), 78% во Македонија и кон карбапенеми во ЕУ бил 73% (од 0% во неколку скандинавски и балтички земји до 62,3% во Грција), во Македонија 0%.

Просечниот процент на резистентен *P.aeruginosa* кон пип-тазобактам во ЕУ бил 16,9% (од 4,4% во Данска до 62,2% во Романија); кон цефтазидим 13,1% (од 2,4% во Луксембург до 59,1% во Романија); кон флуорокинолони 19,4% (од 0% во Исланд до 55,4% во Романија); кон аминогликозиди 14,8% (од 0% во Исланд до 63,4% во Романија) и кон карбапенеми 18,3% (од 4,4% во Холандија до 58,5% во Романија). Бројот на изолирани соеви во Македонија е мал и затоа не се прикажани процентите за оваа бактерија.

Опсегот на резистенција на *Acinetobacter* кон флуорокинолони во ЕУ бил помеѓу 2,9% во Данска до 95,3% во Грција, во Македонија 84,6%; кон аминогликозиди во ЕУ од 1,7 во Данска до 95,3% во Грција, во Македонија 88 % и кон карбапенеми во ЕУ од 0% во Холандија до 93,2% во Грција, 65,9% во Македонија.

Просечниот процент на ванкомицин резистентен *E. faecium* во ЕУ бил 79% (од 0% во неколку скандинавски и балтички земји до 45,1% во Ирска), во Македонија 68,2%.

Дискусија

Процентите на резистенција на инвазивните соеви на Балканот се сигнификантно повисоки отколку просечните во земјите членки на ЕУ. Во просечните проценти на ЕУ се вклучени и оние на трите нејзини балкански земји (Бугарија, Грција и Романија). Со само два исклучока (Кипар и Словачка), највисоките проценти на резистенција секогаш потекнуваат од некоја балканска земја. Процентите на резистенција на инвазивните соеви изолирани во Србија, Босна и Херцеговина, Косово се многу слични со оние во Македонија. Посебна карактеристика на овие земји е високиот процент на ванкомицин резистентен ентерокок, 60-65%, што ги издвојува од останатите балкански земји. Друга карактеристика се однесува на Грција и Србија, кои имаат високи проценти на карбапенем резистентна клепсиела, што не е карактеристика за другите земји во окружувањето¹⁵.

Сепак, останува да веруваме дека овие високи проценти на резистенција не се реални, односно дека се повисоки од вистинските. На таб.1. е прикажан бројот на изолирани инвазивни соеви во ЕУ споредени со Македонија за 2014 година. Кога во Македонија би се изолирале приближно исто толку инвазивни соеви колку што е просекот во Европа, би требало да се изолираат околу 745 соеви годишно, а кај нас тој број е 189 во 2013, 218 во 2014 и 217 во 2015 година. Исклучок е само ацинетобактер кој се изолира повеќе отколку што е европскиот просек. Ин-

тересно е дека во Косово и во Босна и Херцеговина ацинетобактер е на прво место како најчест инвазивен изолат и во 2014 и во 2015 година, а во Србија во 2014 година бил на второ место, додека во 2015 година на прво место. Во ЕУ оваа најрезистентна бактерија е на последното 8 место. Земјите кои имаат изолирано мал број соеви, а тоа се сите балкански земји со исклучок на Грција и Турција, не е поради тоа што се успешни во превенција на инфекциите, туку пред сè што десетина пати поретко испитуваат хемокултури во однос на земјите од Западна и Северна Европа. Слична е состојбата и со Белорусија и Руската Федерација. Посебна карактеристика за Македонија е исклучително малиот број соеви на *S.pneumoniae*. Навиката во нашата земја хемокултури да се земаат строго селективно (веројатна причина е заштеда), по неуспехот на инцијалната терапија, влијае да имаме и селектирани соеви. Тоа значи дека прикажаната резистенција е повисока од реалната. Затоа сите овие земји во CAESAR мрежата се во Б категорија на квалитет на резултатите. Од друга страна, проблем е што кога ќе се изолираат мал број соеви на годишно ниво, тие не се адекватни за статистичка обработка и не се можни реални заклучоци^{14,5}.

На пример, во Словенија и Данска се изолираат 60 пати повеќе пневмококи отколку во Македонија или во истите земји 25 пати повеќе се изолира „интрахоспиталната ешерихија“. Дали тоа значи дека тие имаат толку пати повеќе сепси од нас? Не, никако! Данска е водечка земја во светот по успехот во контролата на болнички инфекции во светот. Ова само укажува колку ние практично не ги следиме болничките инфекции и колку малку знаеме за нив. Како може да се контролира нешто кое не се мери, туку напротив се крие?

Заклучок

Процентите на резистенција на инвазивните соеви во Р.Македонија се сигнификантно повисоки од просечните во ЕУ, и се слични со резистенцијата во земјите на Јужна и Југоисточна Европа. Тоа е последица од нерационалната потрошувачка години наназад. Иако има малку добри вести поврзани со овој проблем во Република Македонија, сепак треба да се истакнат податоците за релативно нискиот процент на резистенција на *K. pneumoniae* кон флуорокинолони, и што се уште не е изолиран сој од оваа бактерија резистентен кон карбапенеми, иако во последниве месеци се изолирани соеви со намалена осетливост кон карбапенеми, но од други локализации кои не се предмет на пријавување со овој протокол.

Овие податоци недвосмислено ја потврдуваат реченицата „Што повеќе ги трошиш, побргу ги губиш“. Слично како со нафтата, водата и други природни ресурси. Медитеранските земји, а посебно балканските го плаќаат данокот на неконтролираната потрошувачка на антибиотици децении наназад. Со ретки исклучоци, највисокиот процент на резистенција се појавува во некоја од балканските земји. Слободното движење на луѓето низ земјите на Европа и светот овозможува и непречено ширење на резистентните микроорганизми, па затоа овој проблем е од глобално значење и така се третира.

Референци:

1. Antimicrobial resistance. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx
2. Antimicrobial use. Available at: <http://www.who.int/drugresistance/use/en/>
3. Boshevska G, Panovski N. Antimicrobial resistance in Macedonia and measures to reduce/control its development. Eurodialogue 20. Journal for European Issues, Skopje, 2015, 181-187.
4. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2014. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/285405/CAESAR-Surveillance-Antimicrobial-Resistance2014.pdf
5. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2016. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/285405/CAESAR-Surveillance-Antimicrobial-Resistance2016.pdf
6. Drug resistance. Available at: <http://www.who.int/topics/drug/en/>
7. ECDC Antimicrobial resistance http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance/basic_facts/Pages/basic_facts.aspx#sthash.mVQ0YEIC.dpuf
8. Global action plan on antimicrobial resistance, available at http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/
9. Годишен извештај за 2013 година за потрошувачка на лекови од Листата на лекови за ПЗЗ кои се на товар на ФЗОМ. Достапно на: <http://www/fzo.org.mk/> извештаи, анализи, прегледи.
10. National Strategy and Action Plan for the control of antimicrobial resistance in the Republic of Macedonia 2012-2016; adopted from Government of R.Macedonia on 24.04.2011.
11. Panovski N, Boshevska G, Kakaraskoska Boceska B, Kaftandzieva A, Cekovska Z, Hristova K, Milevska N. Antimicrobial resistance (AMR) in Republic of Macedonia and measures to control/reduce it. VI Конгрес на мед.лаб. и сан.тех. на Р.Македонија, Струга, 2016.
12. WHO Global Strategy for containment of antimicrobial resistance http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf

ИСХРАНАТА И ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ – СОСТОЈБА, ПОЛИТИКИ И ПРЕДИЗВИЦИ

Игор Спироски¹

¹ Институт за јавно здравје на Република Македонија. Медицински факултет
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Спироски И. Исхраната и јавното здравје – состојба, политики и предизвици. Арх Ј Здравје 2016; 8 (1):20-27

Клучни зборови: исхрана; јавно здравје; дебелина; политики.

***Кореспонденција:** д-р Игор Спироски. Институт за јавно здравје на Република Македонија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Македонија. E-mail: i.spiroski@iph.mk

Примено: 20-авг-2016; **Ревидирано:** 15-сеп-2016; **Прифатено:** 20-окт-2016; **Објавено:** 30-дек-2016

Печатарски права: © 2016 Игор Спироски. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси

Студијата за глобалното оптоварување со болестите од 2013 година покажа дека факторите на ризик поврзани со исхраната се доминантни во нарушувањето на здравјето и благосостојбата на населението во секоја земја-членка во Европскиот регион на СЗО. Познато е дека состојбите на здравјето како потхранетоста, зголемената телесна тежина и дебелината, како и незаразните болести (НЗБ) имаат здравствени и економски импликации на сите нивоа во општеството. Целта на овој труд е да се даде преглед на состојбата со ризиците по здравјето поврзани со исхраната на глобално ниво и во Република Македонија и да се даде преглед на политиките и можностите за справување со нив. Материјал и методи: Прикажана е состојбата со ризиците по здравјето поврзани со исхраната преку преглед на глобални документи и истражувања како и преку податоци добиени од истражувања во РМ. Прикажани се примери на политики и практики за справување со ризиците. Резултати: Првата студија за исхрана на возрасното население во РМ покажа дека 62,7% од мажите и 48,4% од жените се со зголемена телесна тежина или дебелина, а 19,6% и 17,2% се дебели. Според Иницијативата за следење на дебелината кај децата во Европа 34% од момчињата и 27,4% од девојчињата на возраст од 7 до 8 години се со зголемена телесна тежина или дебелина, а 18,2% и 12,1% се дебели. Во Македонија за прв пат се донесени и усвоени определени документи и правни акти од областа на исхраната. Заклучок: Состојбата со зголемената телесна тежина и дебелината кај населението во Република Македонија не е многу поразлична од онаа во најголем број на земјите од Европскиот регион на СЗО. Особено внимание треба да се посвети на растечките нивоа на зголемена телесна тежина и дебелина кај децата. Треба да се направи проценка на спроведувањето и влијанието на усвоените документи и правни акти од областа на исхраната.

PUBLIC HEALTH

PUBLIC HEALTH NUTRITION – STATE, POLICIES AND CHALLENGES

Igor Spiroski¹

¹ Institute of public health of Republic of Macedonia, Medical Faculty,
Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia

Citation: Spiroski I. Public Health Nutrition- state, policies and challenges. Arch Pub Health 2016; 8(1): 20-27. [Macedonian]

Key words: nutrition; public health; obesity; policies.

***Correspondence:** Dr Igor Spiroski. Institute of public health of Republic of Macedonia, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: i.spiroski@iph.mk

Received: 20-Aug-2016; **Revised:** 15-Sep-2016;

Accepted: 20-Oct-2016; **Published:** 30-Dec-2016

Copyright: © 2016 Igor Spiroski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Abstract

Global burden of disease study from 2013 showed that dietary risk factors are dominant in health and wellbeing distortion in every member state in the European region of the WHO. It is known that health conditions like undernutrition, overweight and obesity, as well as NCDs, have also economic impact at all levels of the society. The aim of this paper is to present an overview of the health risks related to nutrition at global level and in the Republic of Macedonia and also of the policies and possibilities in addressing it. Material and methods: The situation about health risks related to nutrition is presented through an overview of the global documents and research as well as through national data obtained in research in Macedonia. Examples of policies and practices in addressing the risks are also presented. Results: The first Food consumption survey in adults in Macedonia showed that 62.7% of males and 48.4% of females were either overweight or obese, while 19.6 and 17.2% respectively were obese. According to the results of the Childhood Obesity Surveillance Initiative 34% of boys and 24.7% of girls aged 7 to 8 were either overweight or obese, while 18.2% and 12.1% respectively were obese. For the first time in Macedonia some documents and legislative acts in nutrition area have been adopted. Conclusion: Situation with overweight and obesity in Macedonian population does not differ much comparing to most of the countries in the European region of the WHO. Particular attention should be imposed to growing levels of overweight and obesity in children. Evaluation of implementation and impact of the adopted documents and legislative acts should be done.

Вовед

Споредбената анализа прикажана во Студијата за глобалното оптоварување со болестите од 2013 година покажа дека факторите на ризик поврзани со исхраната се најважните фактори коишто го нарушуваат здравјето и благосостојбата на населението во секоја земја-членка во Европскиот регион на Светската здравствена организација (СЗО).¹ Познато е дека нарушувањата во исхраната, вклучувајќи ги во нив потхранетоста, недостатокот на микронутриенти, зголемената телесна тежина и дебелината, како и незаразните болести (НЗБ) кои се резултат од несоодветна исхрана, имаат здравствени и економски импликации на сите нивоа во општеството.²

Препораките за соодветен енергетски и нутритивен внес на дневно ниво кои се содржани во Насоките за исхрана на населението во Република Македонија (РМ) во сумирана форма ги имат следните препораки (процентите се однесуваат на учество во однос на вкупниот дневен енергетски внес):

Јаглехидратите да учествуваат со 45 - 65% (простите шеќери со помалку од 10%)

Мастите да учествуваат со не повеќе од 35% (заситените масти со не повеќе од 10%, транс-мастите киселини со не повеќе од 1%)

Да се консумира најмалку 500 грама овошје и зеленчук дневно

Да не се консумира повеќе од 5 грама сол

За останување во енергетска рамнотежа, фокусот би требало да биде на вкупниот калориски внес, но и на определени производи и пијалаци чие преголемо консумирање е поврзано со влијанија врз телесната тежина. Во врска со ова, најдобар совет е да се внимава на дневниот калориски внес и да се заменуваат прехранбените производи кои се богати со калории со производи кои се богати со нутриенти, а да се пијат пијалаци кои содржат релативно малку калории. Дополнителни насоки кои може да помогнат во контрола на вкупниот енергетски внес и телесната тежина вклучуваат:

Зголемување на внесот на целозрнести (интегрални) жита, зеленчук и овошје – постојат умерени докази дека возрасните кои јадат повеќе

интегрални жита, особено оние кои имаат висока содржина на диететски влакна, имаат помала тежина од оние кои не ги јадат. Постојат докази со умерена јачина кај возрасните, а ограничени докази кај децата, дека зголемениот внес на овошје и зеленчук помага во одржување на здрава тежина.

Намалување на внесот на засладени безалкохолни пијалаци – постојат силни докази дека децата и адолесцентите кои консумираат повеќе засладени безалкохолни пијалаци имаат поголема телесна тежина во споредба со оние кои пијат помалку. Постојат и докази со умерена јачина за истото кај возрасните. Во засладените безалкохолни пијалаци има многу калории, а малку есенцијални нутриенти и треба да се пијат само тогаш кога се задоволени нутритивните потреби, но без да се надминат дневните калориски потреби. Во однос, пак, на консумирањето незасладени безалкохолни пијалаци (како 100% сокови) од страна на децата и адолесцентите, треба да се биде внимателен зашто постојат ограничени докази дека тие се поврзани со зголемување на телесната тежина кај децата и адолесцентите кои веќе се со зголемена тежина или се дебели.

Следење на калорискиот внес од алкохолни пијалаци кај возрасни – постојат докази со умерена јачина дека умереното пиење алкохолни пијалаци не е поврзано со зголемување на тежината. Сепак, зголемено консумирање на алкохол во подолг временски период може да доведе до зголемување на телесната тежина.³

Нутритивниот статус за различни возрасни категории е дефиниран како во табелата 1.

Целта на овој труд е да направи преглед на здравствените ризици поврзани со исхраната и да ги прикаже актуелните политики и предизвици во врска со исхраната и јавното здравје на глобално, регионално и национално ниво.

Состојба

Од шесте региони на СЗО, Европскиот регион е најсериозно погоден од НЗБ бидејќи тие се водечка причина за инвалидност и смртност; кардиоваскуларните болести, дијабетот, ракот

Табела 1. Дефинирање на антропометриски карактеристики на нутритивен статус

Категорија	Деца на возраст од 5 до 19 години (з-скор на стандардна девијација на ВМІ-за-возраст)	Возрасни (ВМІ)
Ниска телесна тежина	Под - 2 СД	Помалку од 18,5 kg/m ²
Здрава тежина	Од -2 СД до +1СД	18,5 до 24,9 kg/m ²
Зголемена телесна тежина	Над +1 СД	25,0 до 29,9 kg/m ²
Дебелина	Над +2 СД	Над 30 kg/m ²

и респираторните заболувања (четирите доминантни незаразни болести) заедно придонесуваат за 77% од оптоварувањето со болестите и речиси 86% од предвремената смртност. Зголемената телесна тежина (индекс на телесна маса $> 25 \text{ kg/m}^2$), зголемениот внес на храна која има висока енергетска вредност, внесот на заситени масти, транс- масти, шеќер и сол, како и исхраната со низок внес на овошје, зеленчук и целозрнести жита се водечки ризик-фактори и приоритетни проблеми.

Зголемувањето на стапките на зголемена телесна тежина и дебелината се случува во многу земји од Регионот во текот на изминатите неколку децении. Статистичките податоци се загрижувачки: повеќе од 50 % од возрасните се со зголемена тежина или се дебел, а во неколку од овие земји стапката е блиску до 70% од возрасната популација. Податоците покажуваат дека 57,4% од возрасните на возраст ≥ 20 години (двата пола заедно) се со зголемена тежина или се дебел. Зголемената телесна тежина и дебелината се очекува годишно да резултираат со смртност на околу 320 000 мажи и жени во 20 земји на Западна Европа. Ситуацијата во земјите на Источниот дел на Регионот е особено загрижувачка со оглед на брзината со која стапките на преваленција кај деца и адолесценти се приближуваат кон оние во Западниот дел на Регионот, како и фактот дека стапките на зголемена телесна тежина и дебелината во некои делови од Источна Европа се зголемиле за повеќе од три пати од 1980 година до денес.⁴

Особено внимание треба да се посвети на растечките нивоа на зголемена телесна тежина и дебелина кај децата и адолесцентите, особено во јужноевропските земји. Децата на помалку образованите родители се најмногу погодени и од таквата состојба. Податоците од Иницијативата на СЗО за следење на дебелината кај децата во Европа (COSI) покажуваат дека, во просек, едно од три деца на возраст од 6 до 9 години во земјите кои учествуваат во истражувањето е со зголемена тежина или е дебело. Преваленцијата на зголемената телесна тежина (вклучувајќи ја и дебелината) се движи од 24% до 57% кај момчињата и од 21% до 50% кај девојчињата и тоа со зголемена телесна тежина од 9% до 31% кај момчињата и 6% до 21% кај девојчињата.⁵ Податоците од Студијата за здравственото однесување на децата на училишна возраст во Европскиот регион на СЗО (HBSC) покажа дека преваленцијата на зголемена телесна тежина и дебелината се движи од 11% до 33% за деца на возраст од 11 години, 12-27% за деца на возраст од 13 години и 10-23% за оние на возраст од 15 години. Студијата ис-

то така покажа повисока преваленција на зголемена телесна тежина кај населението од пониските социоекономски слоеви во општеството. Доказите посочуваат дека повисоките стапки на дебелина меѓу групите со низок социоекономски статус делумно се должат и на нивната поголема изложеност на средини во кои има пречки за пристап до здрава храна и помалку можности за практикување на физичка активност.⁶

Состојбата со зголемената телесна тежина и дебелината кај населението во Република Македонија (РМ) не е многу поразлична од онаа во најголем број на земјите од Европскиот регион на СЗО. Податоците од Студијата за исхрана на населението во РМ од 2015 година покажуваат дека 62,7% од мажите и 48,4% од жените на возраст над 18 години се со зголемена телесна тежина или дебел (просек во РМ 55,6%). Определен степен на дебелина имаат 19,6% од мажите и 17,2% од жените во државата (просек во РМ 18,4%).⁷ Согласно податоците од COSI во Македонија за 2016 година, 38,9% од момчињата и 33,9% од девојчињата на возраст од 7 до 8 години се со зголемена телесна тежина или се дебел, а 20,3% од момчињата и 16,0% од девојчињата се дебел (имаат 3-скор на стандардна девијација од над +1 за *индексот на телесна маса-за-возраст*).^{8, 9} Постои тренд на зголемување на зголемената телесна тежина и дебелината во однос на состојбата од претходните години.¹⁰ Според податоците пак на HBSC, 33% од децата на возраст од 11 години се со зголемена телесна тежина или се дебел, како и 26% од оние на 13 години и 24% од оние на 15 години. Дебел се 20, 15 и 8 проценти, соодветно.

Мултииндикаторското кластерско истражување во Република Македонија покажа дека стапката на хронична потхранетост кај децата помлади од 5 години изнесува 6,9%.¹¹ Таа стапка е под просекот на Европскиот регион и е најчесто присутна кај изолирани ранливи популации со низок социоекономски статус, но не треба да се занемари бидејќи хронично потхранетите деца нема никогаш да го достигнат растот на своите врсници. Студијата од 2011 година која имаше за цел да процени колкава е преваленцијата на железо-дефицитна анемија кај децата под 5 години и жените на репродуктивна возраст во РМ покажа дека преваленцијата на анемија кај жените беше 19,2%, споредено со 15,2% во Европскиот регион. Застапеноста на анемија кај сите деца во истражувањето беше 21,8%, споредено со 16,7% во Европскиот регион.

Стапката на ексклузивно доење во РМ изнесува само 23% и е во рамките на просекот на Ев-

ропскиот регион на СЗО (25%), којшто има најниски стапки на ексклузивно доење во споредба со сите други региони на СЗО.¹²

Во табелата 2 е претставен просечниот дневен енергетски внес и внесот на макронутриенти според резултатите од студијата за исхрана во РМ. Резултатите покажуваат дека внесот на вкупни масти е на горна граница од максимално препорачаното ниво на внес. Истото се однесува и за внесот на заситени масти (не е прикажан) којшто е над препорачаното ниво на внес.

Во исхраната на населението во РМ исто така недостасуваат доволни количини на диететски влакна, како и определени микронутриенти, првенствено витаминот Д, додека висок е внесот на натриум, што индицира и висок внес на сол. Внесот на сол во различни земји од Европскиот регион на СЗО е прикажан на графиконот број 1, каде јасно се гледа дека РМ во 2013 година била меѓу земјите со највисок дневен внес на сол. Резултатите од 2015 година по-

кажуваат дека тој внес изнесува 12,3 грами, што покажува одредено намалување во споредба со 2013 година, но сè уште значајно над препорачаната граница за дневен внес од 5 грама.

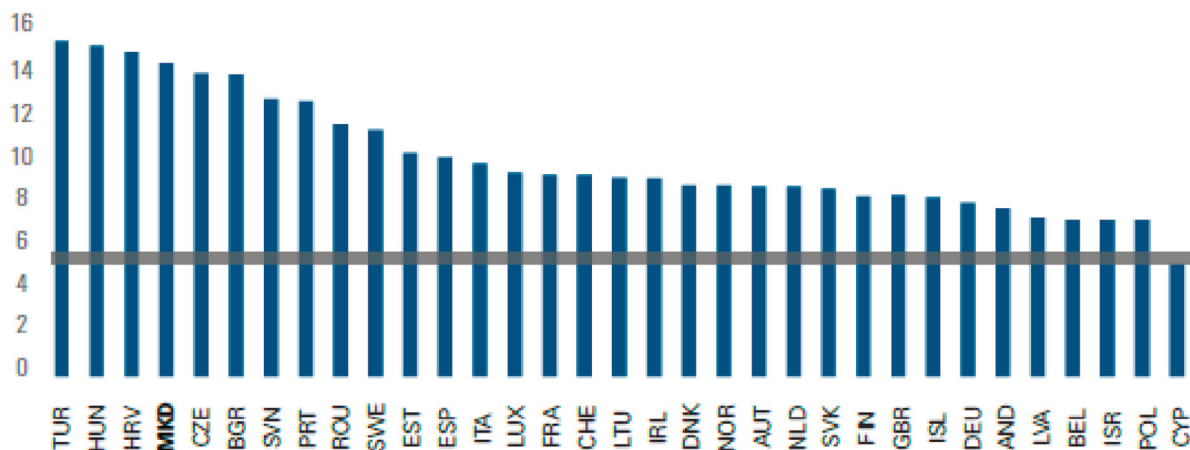
Физичката активност е значаен дел од процесот на одржување на здрав организам со докажана корист по здравјето, доколку се практикува со препорачана фреквенција и интензитет.¹³ Како што е прикажано во табелата 3, која ги прикажува резултатите од пријавената физичка активност кај испитаниците во студијата за исхрана во РМ, практикувањето физичка активност која би имала позитивни ефекти врз здравјето е на многу ниско ниво. Половина од испитаниците во студијата воопшто не практикуваат физичка активност. Дополнителни 41,1% практикуваат физичка активност која е недоволна за постигнување на позитивни здравствени ефекти.

Само 8,3% од испитаниците практикуваат умерена физичка активност од најмалку 150 минути неделно, кое е препорачано ниво од

Табела 2. Вкупна енергија и макронутриенти во просечен дневен внес во РМ

Енергија	Белковини			Масти			Јаглехидрати		
ккал	г	ккал	% од вк. енергетски внес	г	ккал	% од вк. енергетски внес	г	ккал	% од вк. енергетски внес
2354,7	100,3	411,1	17,4	84,8	788,4	33,3	272,6	1167,9	49,3

Графикон 1. Просечен дневен внес на сол (во грами) во различни земји од Европскиот регион на СЗО



Извор: СЗО, 2013 година

Ниво на физичка активност	% мажи	% жени	% двата пола
Немаат физичка активност	42,2	57,3	50,6
Умерена ф.а. над 150 минути неделно	11,1	6,1	8,3
Умерена ф.а. под 150 минути неделно	46,7	36,6	41,1

Табела 3. Нивоа на физичка активност кај испитаниците во студијата според пол

страна на СЗО за постигнување позитивни здравствени ефекти кај оваа возрасна категорија. Меѓу испитаниците кои воопшто немаат физичка активност поголем е процентот на жени. Мажите се побројни во категоријата на оние кои имаат под и над 150 минути умерена физичка активност неделно. Испитаниците кои живеат во урбани населби просечно практикуваат повеќе физичка активност во однос на оние кои живеат во рурални, но нивоата на физичка активност над препораките за позитивни здравствени ефекти се за 1% поголеми кај населението кое живее во рурална околина (9% во споредба со 8% кај урбаното население).

Политики и предизвици

Промоцијата и достапноста на здрава и разновидна храна е клучот за подобрување на здравјето, благосостојбата и квалитетот на живот на населението, промовирање на здраво стареење и намалување на нееднаквостите во здравството. Ова бара распределба на дополнителни напори и ресурси кои ќе бидат надолупнување на процесите за подобрување на знаењето за храната. Поддршката на најранливите групи во општеството е важно заради обезбедување здрава и достапна храна и активен живот за сите. Тоа е етички императив кон кој треба да се стреми општеството, особено во услови на ограничени ресурси.

Во 2013 година, министрите од земјите на Европскиот регион на СЗО ја усвоија Виенската декларација за исхрана и незаразни болести во контекст на Здравје 2020,^{14,15} и се повикаа на решителна, конкретна акција. Декларацијата ја потенцира потребата од стратегии и акции поврзани со исхраната и здравјето кои ќе бидат предводени од владите на земјите, а кои ќе се базираат на докази и на вклученост на повеќе сектори во општеството. Во декларацијата е реафирмиран пристапот на „цела влада“ и „цело општество“ во создавањето на здрав и одржлив систем на исхрана бидејќи голем дел од тоа што е потребно за опстојувањето на таквиот систем се наоѓа надвор од здравствениот сектор.

Министерството за здравство на РМ, Институтот за јавно здравје и клучните актери во здравствениот и другите општествени сектори во земјата, спроведуваат определени активности во насока на превенција и контрола на незаразните болести поврзани со исхраната. Дополнително, преку пристапот „цела влада“ и „цело општество“, можно е проширување на заедничката мултисекторска акција. Во таа насока, досега донесените политики и прописи во областа на исхраната и јавното здравје, како

што се препораките за исхрана на населението во РМ, правилниците за квалитетот на оброците во предучилишните установи,¹⁶ основните училишта¹⁷ и студентските домови,¹⁸ подигањето на свеста преку кампањи и други промоции на медиуми и сл. се добра основа за интерсекторско делување кое има за цел намалување на преваленцијата на незаразни болести, превенцијата на нивно рано појавување и предвремената смртност.

Во 2016 година е подготвен нацрт-акцискиот план за храна и исхрана во РМ 2016-2025, во светло на постојните глобални рамки на политиките за спречување и контрола на незаразните болести поврзани со исхраната. Овој документ, кој се очекува да биде усвоен од Владата на РМ, е во согласност со другите документи на СЗО и ЕУ, особено со Глобалниот акциски план за превенција и контрола на незаразни болести 2013-2020, Европскиот план за превенција и контрола на незаразните болести 2016-2025, со Националниот акциски план за незаразни болести и другите документи и планови предвидени со Стратегијата за здравје до 2020 година во РМ, како и со Акцискиот план на ЕУ за дебелината кај децата 2014-2020 година. Во овие документи се предвидени насоки со кои се поттикнува примената на „менито“ на ефективни политики на национално ниво, преку кохерентен, координиран и мултисекторски пристап. Имајќи предвид дека социјалните и економските фактори значајно придонесуваат кон несоодветна исхрана, потребни се сеопфатни стратегии и интервентни мерки во кои МЗ ќе има водечка улога.

Владата има на располагање определени механизми и политики преку кои може да влијае врз производството, рекламирањето и достапноста до храната, со истовремен фокус кон подигањето на јавната свест, знаењето и севкупните капацитети на населението во однос на храната и исхраната. Улогата на здравствените работници во тој процес е примарна и незаменлива, а особено се важни советите поврзани со исхраната кои им се даваат на корисниците на здравствени услуги во примарната здравствена заштита. Алатките за поддршка на спроведувањето на политиките во исхраната треба да се производ на најдобрите практики од земјите каде тие дале резултати, земјаки го предвид националниот контекст и можноста за спроведување на акциите во РМ. Препораките за користење на иновативни политики и алатки, кои се базирани на докази се дел од заедничкиот, регионален пристап кон предизвиците поврзани со сите форми на нарушувања во исхраната.

Владата на РМ треба да презема активности во насока на промовирање на здравата исхрана преку насоките за исхрана базирани на докази и преку политики и акции за справување со прекумерниот внес на енергија, заситени масти, транс-масти, шеќер и сол, како и поттикнување на доволен внес на овошје, зеленчук и интегрални жита. Истовремено, Владата треба да работи и во насока на намалување и елиминирање на здравствените состојби поврзани со недостаток на протеини или микронутриенти, како и за обезбедување на храна за определени ранливи популации какви што се постарите луѓе, бремените жени и населението со низок социоекономски статус. Храната која е прекумерен извор на енергија, а е сиромашна со нутриенти е дефинирана како „храна со висока содржина на енергија, заситени масти, транс-масти, шеќер и сол“. Таквата храна, во режимот на здрава исхрана, би требало да се ограничи и избегнува.

Искуствата со националните политики за исхраната ја покажаа вредноста на користењето на заеднички алатки и на пренесувањето на знаења и искуства. Покрај тоа, особено се важни сеопфатни механизми за мониторинг за да се идентификуваат трендовите и да се измери влијанието на политиките со текот на времето, преку што се обезбедува одговорност за здравјето и еднаквоста.

Со цел да се забрза напредокот да се решаваат проблемите кои се настанати од сите форми на нарушувања во исхраната, стратегиите за храна и исхрана мора да посветат внимание на водечката улога на носителите на одлуки. Носителите на одлуки треба да воспостават механизми на управување со кои ќе се зачува интегритетот на ефикасно носење одлуки но, исто така да се мобилизираат политичките заложби за меѓусекторска соработка меѓу владините институции, институциите на државно и локално ниво, експертите, граѓанското општество и приватниот сектор. Ваквата организираност може да обезбеди политичка вмешаност, дефинирајќи ги улогите и одговорностите на различните делови на власта, со што ќе се олесни договорот за заеднички цели и планови. Потребно е ангажирање и на приватниот сектор, со оглед на неговата улога во производството, дистрибуцијата и продажбата на храна. Сепак, таквиот ангажман треба да се однесува на основните активности на засегнатите страни и да се постави во контекст на стандарди и иницијативи кои потекнуваат од Владата, а со цел позитивно да се влијае на здравјето преку исхраната. Важно е во тој процес да се преземат мерки за да се избегне евентуалниот конфликт на интереси при креирањето на политиките.

Важно е документите и политиките во областа на исхраната да содржат насоки за постигнување на доброволните глобални цели на НЗБ донесени од страна на 66-та сесија на Светското здравствено собрание, вклучувајќи намалување од 25% на предвремената смртност од НЗБ до 2025.¹⁹ Други доброволно глобални цели кои треба да се постигнат до 2025 година:

- стопирање на зголемувањето на преваленцијата на дебелината и дијабет;
- стопирање на зголемувањето на преваленцијата на зголемена телесна тежина кај децата под 5 години;
- намалување на просечниот внес на сол и натриум кај населението за 30%;
- зголемување на стапката на ексклузивно доене во првите шест месеци од животот на најмалку 50%;
- намалување на процентот на хронична неисхранетост кај деца под петгодишна возраст за 40%;
- намалување на застапеноста на анемија кај небремените жени во репродуктивна возраст за 50%.

Секако, активностите треба да насочени кон исполнување и на глобалните одржливи цели на ОН до 2030 година, преку т.н. „Агенда 2030“.²⁰

Заклучок и препораки

Имајќи ги предвид доказите кои индицираат дека ризик-факторите поврзани со исхраната се доминантни за предвремена појава на НЗБ, неопходно е да се спроведуваат активности со кои ќе се избегнат случаите на предвременно умирање и значајно ќе се намали оптоварувањето од НЗБ поврзани со исхраната, зголемената телесна тежина и дебелината, како и сите други форми на нарушување во исхраната кај населението во Република Македонија. Таквите состојби се под силно влијание на социјалните детерминанти на здравјето и негативно се одразуваат врз добросостојбата и квалитетот на животот.

Со цел справување со предизвиците кои се актуелни, а проценката е дека тие ќе добиваат на значење во иднина, неопходно е спроведување на активности со кои ќе се влијае врз намалување на здравствените ризици поврзани со несоодветната исхрана. Политиките и мерките треба да бидат сеопфатни, да не бидат изолирани само во здравствениот сектор, туку координирани со другите сектори во општеството, со што на различни нивоа ќе се придонесе кон

подобрување на здравствената состојба и намалување на ризиците.

Достапните научни докази посочуваат неколку видови на акции кои би требало да се спроведуваат за да ја намалат популациската изложеност на ризиците поврзани со исхраната. Поделени според водечките цели што би требало да ги постигнат, подолу се примери на активности со чие спроведување би можело да се очекува намалување на предвремената смртност, преваленцијата на зголемената телесна тежина и дебелина, внесот на сол и останатите цели предвидени во рамката за мониторинг на незаразни болести до 2025.

Активности за создавање околина со здрава храна и пијалаци

- Носење и спроведување на силни мерки кои го намалуваат влијанието на сите форми на маркетингот на храна која е богата со енергија, заситени масти, транс-масти, шеќер или сол врз здравјето на децата;
- Употреба на постоечки и веќе користени алатки, општи алатки во контекст на политики за намалување на маркетингот на храна богата со енергија, заситени масти, транс-масти, шеќер или сол кај децата, како што е нутритивното профилирање на храната;
- Користење на економски алатки, вклучувајќи и мотивација на снабдувачки синџири, таргетирање субвенции и даноци за промовирање на здравата исхрана;
- Промовирање, со водечка улога на Владата, на реформулирање на производитите, подобрување на квалитетот на храната, подобрување на квалитетот на снабдувањето со храна, употреба на лесно разбирливо означување со етикети на предната страна на производите;
- Соработка на сите владини нивоа, за да се олесни изборот на поздрава храна во околините како училишта, детски градинки, болници, јавни институции и работни места, меѓу другото и преку воспоставување на стандарди. Примерите за тоа се определени, веќе применети, политики на исхраната во училиштата, како *училишни шеми за овошје* или стандарди за храната достапна во јавните институции, кои можат да придонесат за намалување на нееднаквостите.

Активности за промовирање на придобивките на здравата исхрана во текот на животот, особено за најранливите групи

- Инвестирање во исхраната во најраната можна фаза, пред и за време на бременоста, вклучувајќи заштита, промоција, поддршка и

решавање на бариерите за соодветно доене, а во исто време обезбедување на соодветна дохрана;

- Подобрување на способноста на граѓаните да направат здрав избор, земајќи ги предвид потребите на различната возраст, полот и социоекономскиот статус, преку иницијативи за подобрување на знаењата за храната, исхраната и здравјето;
- Поттикнување на употребата на социјалните медиуми и нови техники за промовирање на изборот на здрава храна и поздрав начин на живот;
- Усвојување на алатки и стратегии за решавање на посебните прехранбени потреби на ранливите групи, вклучувајќи ги и постарите луѓе, и за оние кои живеат во заедница и оние на кои им се пружа нега во посебни установи за стари лица;

Активности за зајакнување на здравствениот систем за промовирање на здрава исхрана

- Здравствените установи да останат посветени на промоција на здравјето, истакнувајќи дека храната и здравата исхрана се приоритети на здравствените системи ориентирани кон пациентите, вклучувајќи кратки интервенции и советување за исхраната во примарната здравствена заштита;
- Осигурување на универзална здравствена заштита за да се спречат и лекуваат проблемите поврзани со исхраната, со континуитет на висок квалитет на услугите за исхрана и соодветно квалификувани здравствени работници во превентивната и куративната медицина;
- Воспоставување на процедури за проценка на ризикот поврзан со исхраната во релевантните установи и за различни старосни групи, особено за децата и постарите лица, вклучувајќи и услуги во примарната здравствена заштита и при домашна нега.

Активности за поддршка за истражување, мониторинг и евалуација

- Консолидирање, приспособување и проширување на постојните национални системи за следење и надзор, како што се Иницијативата за следење на дебелината кај децата (COSI) и Истражувањето за однесувањето поврзано со здравјето кај училишните деца (HBSC);
- Воспоставување и одржување на систем на следење на исхраната и антропометриските параметри во државата, во насока на откривање фактори на ризик, кој овозможува рас-

пределба на податоците по социоекономски статус и пол, и приоритетно воспоставување и проширување на бази на податоци за составот на храната;

- Ефективно, соодветно и правилно користење на достапните податоци, вклучително и трансфер на знаења, за потребите на носење одлуки. Следење и евалуација на активностите поврзани со исхраната, на интервенциите и политиките во различни контексти заради проценка на нивната ефективност и сподолување на добрите практики.

Активности за зајакнување на управувањето, меѓусекторската мрежа и мрежи за пристап на здравјето во сите политики

- Зајакнување на координираната акција на различни административни нивоа и во владини институции за да се обезбеди кохерентност меѓу сите политики кои влијаат на системи за храна и снабдувањето со храна, со цел промовирање, заштита и повторно воспоставување на здрава и одржлива исхрана (богата со зеленчук, овошје и интегрални жита, со ограничен внес на заситени масти, транс-масти, шеќер и сол);
- Механизми за поддршка на акции во кои се вклучени повеќе клучни чинители заради поттикнување на вклученост на заедниците на локално ниво (иницијативи како *Здрави градови*, *Училиштата за здравје во Европа* и сл.) притоа избегнувајќи можен конфликт на интереси.

Референци:

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, Burnett R, Casey D, Coates M, Cohen A. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(10010):2287-323.
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO; 2014.
3. Министерство за здравство, Институт за јавно здравје. Насоки за исхрана на населението во Република Македонија. Скопје: МЗ, ИЈЗРМ; 2014. Достапно на: http://iph.mk/wp-content/uploads/2014/11/nasoki_ishrana-2014.pdf
4. WHO Regional Office for Europe. European food and nutrition action plan 2015-2020. Copenhagen: WHO; 2014.
5. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Starc G, Hassapidou M, Spiroski I, Rutter H, Martos É, Rito AI, Hoven-gen R, Pérez-Farínós N. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health* 2014; 14(1):1.
6. Inchley J, Currie D. Health Policy for Children and Adolescents, No. 7. Growing Up Unequal: Gender and Socioeconomic Differences in Young People's Health and Well-being. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Study: International Report from the 2013/2014 Survey.
7. Спироски И. Основни наоди од студијата за исхрана на населението во Република Македонија. Скопје: Институт за јавно здравје; 2016. Достапно на: <http://iph.mk/osnovni-naodi-od-studijata-za-ishrana-na-naselenieto-vo-republika-makedonija/>
8. Институт за јавно здравје на РМ. Годишен извештај за реализација на програмските задачи согласно Националната годишна програма за јавно здравје на РМ 2016. Скопје: ИЈЗРМ; 2016.
9. Blössner M, Siyam A, Borghi E, et al. WHO AnthroPlus for personal computers manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2009.
10. Спироски И, Горѓев Д, Кочубовски М, Кендровски В, Ристовска Г, Димовска М. Компаративна студија за состојбата на исхранетост кај училишни деца во Република Македонија во периодот 2010-2013 година. *Арх Ј Здравје* 2014; 6(1):5-10.
11. Ministry of Health, Ministry of Education and Science, Ministry of Labour and Social Policy. Republic of Macedonia Multiple Indicator Cluster Survey 2011. Skopje: MoH, MoES and MoLSP; 2012.
12. World Health Organization. Nutrition Landscape Information System (NLIS). Geneva: WHO; 2011. Достапно на: <http://apps.who.int/nutrition/landscape/report.aspx?iso=MKD&rid=1620&goButton=Go>
13. Oja P, Kelly P, Pedisic Z, Titze S, Bauman A, Foster CE, Hamer M, Hillsdon M, Stamatakis E. Associations of specific types of sports and exercise with all-cause and cardiovascular-disease mortality: a cohort study of 80,306 British adults. *Br J Sports Med* 2016; 0:1-7. doi:10.1136/bjsports-2016-096822.
14. Lawlor DA, Pearce N. The Vienna declaration on nutrition and non-communicable diseases. *BMJ*. 2013;347:f4417
15. Jakab Z. Embarking on developing the new European health policy-health 2020. *Eur J Public Health*. 2011; 21(1):130-2.
16. Министерство за труд и социјална политика. Правилник за стандардите и нормативите за вршење на дејноста на установите за деца. Скопје: Службен весник на РМ бр. 28 од 06.02.2014 година.
17. Министерство за образование и наука. Правилник за стандардите за исхраната и за оброците во основно училиште. Скопје: МОН; 2014.
18. Министерство за образование и наука. Правилник за стандардите за исхрана и оброци на студентите сместени во студентските домови. Скопје: МОН; 2016.
19. World Health Organization. NCD Global Monitoring Framework. Ensuring progress on noncommunicable diseases in countries. Geneva: WHO; 2013. Достапно на: http://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/
20. United Nations. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015. New York: UN; 2015.

ПРИСТАП ДО БЕЗБЕДНА ВОДА ЗА ПИЕЊЕ ВО СЕВЕРОИСТОЧНИОТ РЕГИОН НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА- РЕТРОСПЕКТИВНА АНАЛИЗА

Мимоза Величковски¹, Бедри Велиу¹, Михаил Кочубовски²

¹ Центар за јавно здравје Куманово, Република Македонија

² Институт за јавно здравје на Република Македонија, Медицински факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Македонија

Цитирање: Величковски М, Велиу Б, Кочубовски М. Пристап до безбедна вода за пиење во североисточниот регион на Република Македонија- ретроспективна анализа. Арх Ј Здравје 2016; 8 (1):28-34

Клучни зборови: вода за пиење; микробиолошка анализа; физичко-хемиска анализа; дезинфекција.

***Кореспонденција:** д-р Мимоза Величковски. Центар за јавно здравје Куманово, Република Македонија. E-mail: pmimoza@hotmail.com

Примено: 1-сеп-2016; Ревидирано 10-окт-2016; Прифатено: 20-окт-2016; Објавено: 30-дек-2016

Печатарски права: © 2016 Мимоза Величковски. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси

Извадок

Североисточниот Регион на Република Македонија, со површина од 2310 км², го сочинуваат општините Куманово, Старо Нагоричино, Кратово, Ранковце, Крива Паланка и Липково со вкупно 173.814 жители во 190 населени места и опфаќа 9% од населението. Од вкупното население 54,1%, имаат пристап до вода за пиење во домот од централен систем за водоснабдување, 22% од локални водоводи, додека 24% користат вода од сопствени бунари и јавни чесми во населените места. Безбедноста на водата за пиење се следи од јавните водоснабдителни објекти, според Програмата за јавно здравје. Од извршените анализи на примероците на вода за пиење во 2012 година 19,1% не одговараат во однос на физичко-хемиските параметри, 28,8% во 2013 година, 23,1% во 2014 и 23,47% во 2015 година. Како параметри за физичко-хемиска неисправност доминираат високите содржини на нитрати кои се движат во концентрации од 85,72 мг/л во 2012 година, 71,74 мг/л во 2013, 105,25 мг/л во 2014 и 138,13 мг/л во 2015 година прикажани како средна вредност. Од извршените микробиолошки анализи докажана е неисправност кај 16,5% во 2012 година, 17,77% во 2013 година, 16,63% во 2014 година и 12,72 во 2015 година. Во однос на микробиолошките параметри, покрај присуство на бактериски колонии на 220°C и 370°C над максимално дозволените вредности, докажано е и присуство на бактеријата *Escherichia coli*. Од вкупно 485 неисправни примероци во однос на микробиолошките параметри во периодот од 2012 до 2015 година, кај 320 примероци е докажано присуство на бактеријата *Escherichia coli*.

Заклучок: со воведување на дезинфекција на водата за пиење кај локалните водоводи, обезбедување на санитарни заштитни зони околу јавните водоснабдителни објекти, ќе се зголеми процентот на населението со пристап до безбедна вода за пиење.

PUBLIC HEALTH

ACCESS TO SAFE DRINKING WATER IN THE NORTHEASTERN REGION OF THE REPUBLIC OF MACEDONIA - RETROSPECTIVE ANALYSIS

Mimoza Velickovski¹, Bedri Veliu¹, Mihail Kocubovski²

¹ Center for public health Kumanovo, Republic of Macedonia.

² Institute for public health of Republic of Macedonia, Medical Faculty,
Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia

Citation: Velickovski M, Veliu B, Kocubovski M. Access to safe drinking water in the northeastern region of the Republic of Macedonia - retrospective analysis. Arch Pub Health 2016; 8(1): 28-34. [Macedonian]

Key words: drinking water; microbiological analysis; physical chemical analysis; disinfection.

***Correspondence:** Dr Mimoza Velickovski. Center for public health Kumanovo, Republic of Macedonia. E-mail: pmimoza@hotmail.com

Received: 1-Sep-2016; **Revised:** 10-Oct-2016;

Accepted: 20-Oct-2016; **Published:** 30-Dec-2016

Copyright: © 2016 Mimoza Velickovski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Abstract

The north-eastern region of the Republic of Macedonia, with an area of 2310 km², consists of Kumanovo, Staro Nagorichine, Kratovo, Rankovce, Kriva Palanka and Lipkovo municipalities. Currently, the north-eastern region has about 173814 residents, or 9% of the population of the Republic of Macedonia. Of the total population, 54.1% have access to water in their homes by a city's water supply system, 22% by local water supply, while 24% use water from their own wells and public wells, drinking fountains in the settlements. The safety of the drinking water from the public water supply facilities is controlled according to the Program for Public Health. The performed analysis of samples of drinking water, 19.1% in the year 2012, 28.8% in the year 2013, 23.1% in 2014 and 23.47% in 2015, did not correspond to physical chemical parameters. Due to high concentration of nitrates the water is not suitable for drinking. The average percentage of nitrate content ranged from 85.72mg/l. in 2012, 71.74mg/l. in 2013 105.25mg/l. in 2014 to 138.13mg/l in 2015. In addition, the microbiological analysis also showed that the water is not suitable for drinking since 16.5% of the analysed samples in 2012, 17.77% in 2013, 16.63% in 2014 and 12.72 in 2015 were not in compliance with the accepted standard. There were bacterial colonies at 220 C and 370 C above the maximum allowed values as well as presence of the bacteria *Escherichia coli*. From the total of 485 improper samples regarding microbiological parameters in the period from 2012 to 2015, 320 samples had *Escherichia coli*.

Conclusion: The introduction of the disinfection of water among local water supply systems, providing sanitary protection zone around public water supply facilities, will increase the percentage of the population with access to safe drinking water.

Вовед

Обезбедувањето пристап до безбедна вода за пиење и санитација за целото население, без дискриминација, претставува обврска за сите влади. Сите, било богати или сиромашни, мажи, жени и деца, луѓето кои живеат во урбани и рурални области, имајќи соодветно сместување или не, луѓето со физичка онеспособеност или луѓето кои живеат во институции како затвори или болници, имаат право на пристап до овие услуги.

Се проценува дека 40% од популацијата на светско ниво нема пристап до питка вода, а проекциите се дека процентот ќе расте.

Североисточниот Регион во Република Македонија со површина од 2310 км², го сочинуваат општините Куманово, Старо Нагоричино, Кратово, Ранковце, Крива Паланка и Липково со вкупно 173.814 жители во 190 населени места и опфаќа 9% од населението на Република Македонија. Од вкупното население 54,1%, имаат вода за пиење во домот од централен систем за водоснабдување (централни водоводи), 22% од локални водоводи, додека 24% користат вода од сопствени бунари и јавните чешми во населените места.

Во овој Регион има рурално население, односно 75 342 жители или 43,3% од вкупното население.

Пристапот до вода за пиење во руралната средина на Североисточниот Регион во Република Македонија се обезбедува преку централните водоводи, локални или мали водоводни системи-водоводи (small-scale water supply), јавни чешми и бунари и индивидуални водоснабдителни објекти.

Терминот „small-scale water supply“ не е дефиниран или сфатен на единствен начин во целиот Европски Регион на СЗО, и се разликува од земја до земја. Дефиницијата може да се потпира на основа на критериуми како што е големина на опслужената популација, количеството на дистрибуирана вода до домаќинствата, начинот на управување (од страна на заедницата, јавни субјекти или поединци), начин на дистрибуција - централизирана или не централизирана и сл.¹ Во Република Македонија терминологијата локални или мали водоводи е интерна (ја користат Институтот за јавно здравје на РМ и Центрите за јавно здравје) и подразбира водоводни системи во руралните области без точна дефиниција за употребените критериуми.

Со централните водоводи во урбаните средини стручно стопанисува јавно комунално претпријатие, со што се гарантира пристап до безбедна вода за пиење во доволни количини. Со

малите водоснабдителни системи, карактеристични за руралната средина, управуваат месните заедници или здруженија формирани од месното население, а со дел од нив стопанисуваат новоформирани јавни комунални претпријатија во руралните општини Липково, Старо Нагоричино и Ранковце. Управувањето се сведува главно на техничко одржување на објектите и мрежата и повремена дезинфекција на водата за пиење.

Малите водоводни системи во рурална средина имаат низа слични карактеристики и се соочуваат со разни но меѓусебно слични предизвици:

- малите водоводни системи често се управувани од лица кои немаат специјализирано знаење, немаат тренинг/обука и имаат ниско ниво на знаење за здравствените ризици во врска со водата за пиење.
- операторите често немаат пристап до професионална стручна помош, техничка поддршка и информации за постоечки механизми за помош и поддршка кои се достапни во регионот. Барањата или стандардите за добро одржување и управување често не се лесно достапни на операторите.
- често се соочуваат со недостаток на финансиски средства за одржување, поправки или надоградба на инфраструктурата.
- малите водоводни системи добиваат многу мала поддршка од релевантните фактори во Општините, што доведува до одделување на минимални или никакви финансиски средства, отсуство на стручна/методолошка помош и акции за унапредување.

Со сите овие недостатоци со кои се соочуваат малите водоводни системи се доведува во прашање одржливоста на системот.

Отсуството на технологија за третман на водата, отсуство на дезинфекција на водата и многу низок процент на покриеност со санитација ја доведуваат во прашање безбедноста на водата за пиење во руралните области на Североисточниот Регион на Република Македонија и на тој начин претставуваат опасност по јавното здравје.

Порастот на екстремните временски неприлики, како што се обилни врнежи и поплави, може да влијае и да доведе до загадување на животната средина а со тоа и на водата за пиење од водоснабдителните објекти како што се јавните чешми и бунари и индивидуалните бунари. Изложеноста на фекалните патогени од хумано и анимално потекло, недоволни количини на вода за пиење, небезбедна вода за пиење и недоволна едукација за хигиената, го зголеми-

ва ризикот од појава на заболувања кои се во врска со водата за пиење.

Во земјите со низок и среден доход во Европскиот Регион на СЗО околу 10 смртни случаи дневно можат да се препишат на небезбедна вода, несоодветна санитација и недоволна хигиена на раце.²

Во многу земји недостасуваат податоци за бројот на малите водоснабдителни системи во рурална средина како и надзорот и известување за квалитетот на водата или се сведуваат на пилот-проекти реализирани во одредени години.¹ Во Република Македонија развиен е системот за надзор на објектите и следење на квалитетот на водата за пиење од сите видови на јавни водоснабдителни системи во руралната средина преку Годишната програма за јавно здравје која ја реализираат 10 Центри за јавно здравје. За реализација на Програмата се проследуваат податоци/известувања на национално ниво до Институтот за јавно здравје на РМ и на локално ниво до Општината.

Цел: да се прикаже пристапот до вода за пиење, идентификација на опасностите и проценка на ризикот од водата за пиење во руралните области од североисточниот Регион во Република Македонија.

Материјал и методи

Ретроспективна анализа на податоци од годишни извештаи за реализација на програмските задачи на ЦЈЗ Куманово за периодот од 2012 до 2015 година.

Бројот на земените примероци на вода е во рамките на Програмата за јавно здравје. Анализата на примероците е работена во микробиолошка и хемиска лабораторија на ЦЈЗ Куманово според стандардизирани и акредити-

рани методи. Обемот на извршените анализи е во рамките на Основен преглед на водата за пиење според Правилникот за безбедност на водата, Сл. весник на РМ бр.46/2008.

Проценката на ризикот се потпира на санитарно-хигиенскиот надзор на изворот на вода за пиење и водоводниот систем кој е извршен според методологија на СЗО и анализа на резултатите од извршените анализи.

Резултати и дискусија

Безбедноста на водата за пиење од јавните водоснабдителни објекти - локални водоводи, јавни чешми и индивидуални бунари во руралната и урбаната средина се следи според Програмата за јавно здравје.

Во североисточниот Регион на Република Македонија, населението во градските населби и 15% од руралното население се снабдува со безбедна вода за пиење преку централните водоснабдителни системи. Со вода за пиење, преку локални водоводи - мали водоснабдителни системи често пати и маалски водоводи, се снабдува 473% од населението во руралните населби. Преку јавни чешми и индивидуални водоснабдителни објекти со вода за пиење се снабдуваат 377% од населението во руралната средина во регионот.³

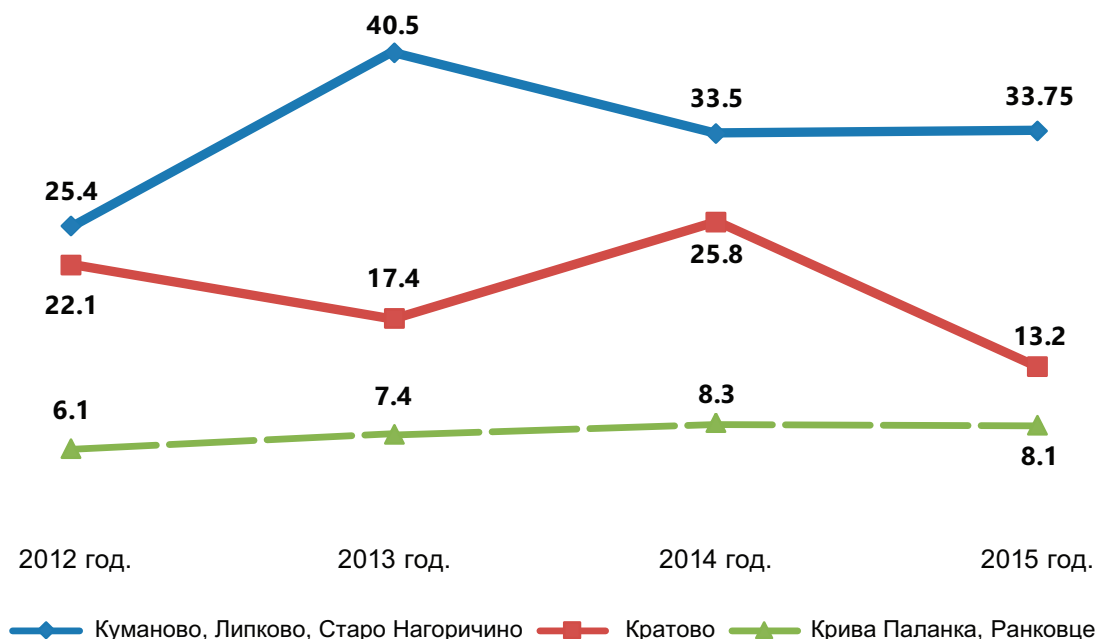
Во Североисточниот Регион на Република Македонија највисок процент на покриеност на населението со пристап до вода за пиење од локални водоводи е во општините Крива Паланка - 90,5% и Ранковце - 85,7%. Многу низок процент на локални водоводи е во општината Кратово и изнесува 6,7%.

Според Програмата за јавно здравје во 2012 година извршена е физичко-хемиска анализа на 551 примерок на вода за пиење од јавни водоснабдителни објекти во рурална средина на регионот и микробиолошка анали-

Табела 1 Застапеноста на локалните водоводи и покриеноста на населението со вода за пиење од локалните водоводни системи по општини во регионот е прикажана во табелата 1.

	* жители број	* населени места број	број на населени места кои имаат локални водоводи	% на население со пристап до вода за пиење од локални водоводи
Куманово	29.212	48	14	41,8%
Кратово	3.517	30	2	6,7%
Крива Паланка	6.262	25	25	90,5%
Ранковце	4.144	18	9	85,7%
Липково	27.085	22	5	34,7%
Старо Нагоричино	4.840	39	12	69,5%

* Попис на населението, домаќинствата и становите во Република Македонија, 2002.

Графикон 1 Процент на физичко хемиски неисправни примероци на вода за пиење по општини**Табела 2** Параметри кои се најчеста причина за отстапувањата во однос на физичко-хемискиот квалитет на водата за пиење во општините Куманово, Липково и Старо Нагоричино

година	Вкупно испитани примероци	Број и % на неисправни	НТУ број	КмнО ₄ мг/л број	NO ₃ мг/л број	NO ₃ мг/л - средни вредности, минимални и максимални
2012	291	74-25,4%	16	3	52	83,5 (51,3 - 230)
2013	503	204- 40,5%	26	6	144	86,1 (51,3 - 220)
2014	513	172-33,5%	34	19	136	110,3 (51,3 - 230)
2015	391	132-33,7%	25	9	85	83,5 (51,3 - 280,9)

за на 661 примерок на вода. Од нив 19,1% не одговараат во однос на хемиските параметри и 16,5% во однос на испитаните микробиолошки параметри. Во 2013 година извршена е анализа на 755 примероци од кои 28,8% не ги исполнуваат барањата за хемиска исправност, а од извршени микробиолошки анализи на 827 примероци не одговараат 178%. Во 2014 и 2015 година анализирани се 796 и последователно 656 примероци на вода од водоснабдителни објекти во рурална средина, а процентот на неисправни примероци во однос на хемиските параметри и во двете години изнесува 23%. Извршена е микробиолошка анализа на 824 примероци во 2014 година и 723 во 2015 година. Отстапување во однос на микробиолошкиот квалитет се јавува кај 6,6% од испитаните примероци во 2014 година и 12,72% во 2015 година.^{4,5,6,7}

Процентот на отстапувањата во однос на физичко-хемиските параметри според општините кои го сочинуваат Североисточниот Регион е прикажан на графиконот број 1.

Во регионот најнизок процент на отстапувања во однос на физичко-хемиските параметри се јавува кај испитаните примероци на вода за пиење во Крива Паланка и Ранковци, а највисок процент во општина Куманово, Старо Нагоричино и Липково. Во 2013 година се јавува скок во процентот на неисправни примероци што се должи на поплавите во општината Куманово и Старо Нагоричино што влијаеше на квалитетот на водата во водоснабдителните објекти.

Водечки параметар кој е причина за отстапувањето во однос на физичко-хемиските карактеристики на водата за пиење во општината Куманово, Липково и Старо Нагоричино се високите концентрации на нитрати. Кон-

центрациите на нитрати прикажани како средни вредности на годишно ниво се движат од 83,5 мг/л вода во 2012 и 2015 година до 110,3 мг/л вода во 2014 година. Втор параметар по застапеност е зголемената матност која се движи меѓу НТУ= 4,7 во 2012 година и НТУ = 3,6 во 2014 година. Вредностите се дадени во табелата број 2.

Во општината Кратово во 2012, 2013 и 2015 година најзастапени параметри кои се причина за физичко-хемиското отстапување од МДК според Правилникот за безбедност на водата, се зголемена матност и покачени концентрации на нитрати, додека во 2014 година водечки параметар е зголемената потрошувачка на KMnO_4 . Концентрациите на нитрати прикажани како средни вредности на годишно ниво се движат од 61,93 мг/л вода во 2013 година до 177,2 мг/л вода во 2015 година. Состојбата за периодот кој е опфатен во трудот е дадена во табелата број 3.

Во општината Крива Паланка и Ранковци зголемената матност доминира во сите години на анализираниот период, потоа следуваат зголемената потрошувачка на KMnO_4 и зголемени концентрации на нитрати. Зголемената матност прикажана како средна вредност на годишно ниво се движи од 2,31 НТУ во 2015 го-

дина до 3,97 НТУ во 2012 година. Вредностите се дадени во табелата број 4.

Населението во руралната средина на Кумановскиот и Кратовскиот Регион е изложено на високи концентрации на нитрати преку водата за пиење.

Присуството на нитрати и нитрити е причина за појава на метхемоглобинемия посебно кај вештачки хранети доенчиња. Евидентирани се и случаи на појава на метхемоглобинемия кај возрасни како последица на акцидентално (случајно) консумирање високи дози на нитрати или како медицински третман. Токсичноста на нитратите кај луѓето главно се припишува на неговата редукција во нитрити.

Добро дизајнирани и спроведени студии за ризикот од рак на желудник со прекумерен внес на нитрати не покажале јасна поврзаност.⁸

Студии кои се однесуваат на кардиоваскуларните ефекти на изложеност на нитрати преку водата за пиење не дале постојани резултати.⁸ (СЗО, 19856).

Во Австралија не се потврдени некакви вродени малформации во врска со високите нивоа на нитрати во водата за пиење. Останатите студии исто така не ја потврдиле релацијата меѓу вродени аномалии и внес на нитрати. (WHO,

Табела 3 Параметри кои се најчеста причина за отстапувањата во однос на физичко-хемискиот квалитет на водата за пиење во општина Кратово

Година	Вкупно испитани примероци	Број и % на неисправни	НТУ број	KMnO_4 мг/л број	NO_3 мг/л број	NO_3 мг/л средни вредности, минимални и максимални
2012	95	21 - 22,1%	9	3	9	97.87 (51.7 - 202)
2013	115	20 - 17,4%	8	3	7	61.93 (52.3-82.4)
2014	150	18 - 12%	9	11	10	118.8 (55.3 - 296)
2015	106	14 - 13,2%	6	4	5	177.2 (85.3 - 348)

Табела 4 Параметри кои се најчеста причина за отстапувањата во однос на физичко-хемискиот квалитет на водата за пиење во општина Крива Паланка и Ранковце

Година	Вкупно испитани примероци	Број и % на неисправни	НТУ број	KMnO_4 мг/л број	NO_3 мг/л број	NO_3 мг/л средни вредности, минимални и максимални
2012	95	21 - 22,1%	9	3	9	97.87 (51.7 - 202)
2013	115	20 - 17,4%	8	3	7	61.93 (52.3-82.4)
2014	150	18 - 12%	9	11	10	118.8 (55.3 - 296)
2015	106	14 - 13,2%	6	4	5	177.2 (85.3 - 348)

1985b; ECETOC, 1988; Manassaram et al., 2007) Проучувано е и влијанието на нитратите на штитната жлезда. Познато е дека нитратите компетитивно може да го инхибираат внесот на јод, како и сличните анјони. Но во лабораториски услови не може да се дојде до несакани ефекти на хуманата популација под нормални услови на експозиција. Други студии, вклучувајќи и клинички студии во Холандија, не наоѓаат никаква зависност меѓу внесот на нитрати и структурата и функцијата на штитната жлезда.⁵

Во анализираниот четиригодишен период во однос на физичко-хемиските параметри се јавуваат отстапувања во однос на општохигиенските показатели, азотните соединенија - потрошувачка на KMnO_4 кои укажуваат на можно продирање на загадувачки материји од надворешната средина во сливното подрачје на изворите или непосредно во објектите за водоснабдување.

Процентот на отстапувања во однос на микробиолошките параметри според општините кои го сочинуваат Североисточниот Регион, е прикажан на графиконот број 2.

Микробиолошкиот квалитет на водата за пиење во руралните области на регионот покажува висок процент на отстапување во сите години, а највисок во Кратово и Куманово, значително понизок во Крива Паланка.

Во општините Куманово, Липково и Старо Нагоричино во 2012, 2013 и 2015 година, присуството на бактеријата *Escherichia coli* е најчеста причина за бактериолошката неисправност на примероците на вода за пие-

ње. Во 2014 година најголем број на примероци отстапуваат поради зголемениот број на бактериски колонии на 37°C . Во вкупниот број на бактериолошки неисправни примероци на вода, уделот на примероци во кои е докажано присуството на бактеријата *Escherichia coli* се движи 86% во 2015 година, 69% во 2014-та година, 57,9% во 2013 и 34% во 2012 година.

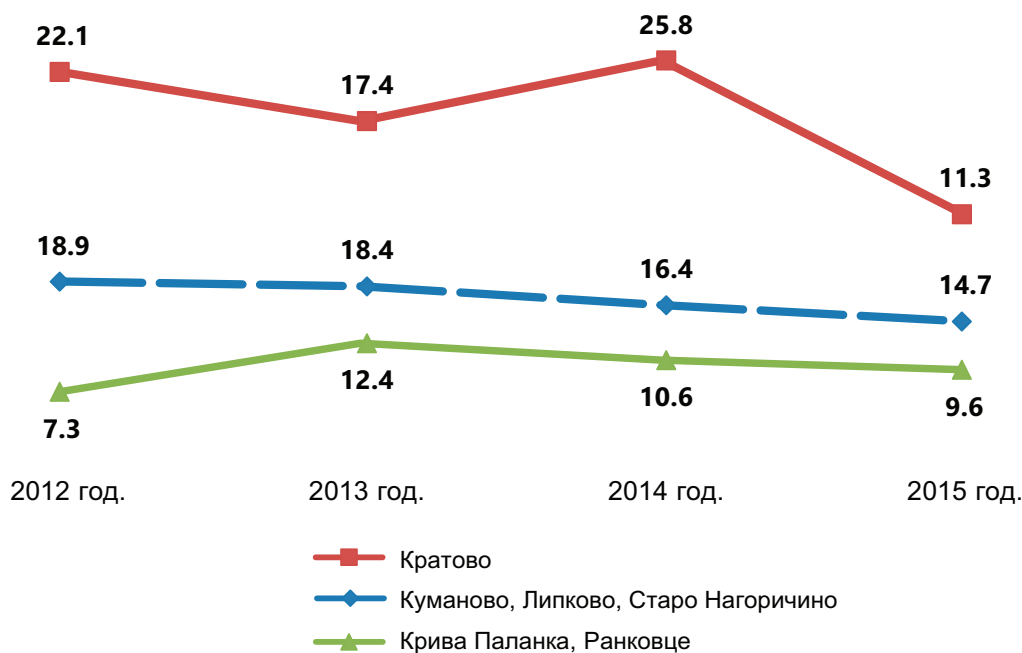
Во општина Кратово, во однос на отстапувањата на микробиолошките параметри во 2012, 2013 и 2015 година речиси подеднакво се застапени присуството на бактеријата *Escherichia coli* и зголемен број на бактериски колонии на 22°C и 37°C . Во 2014 година се јавува скок на процентот на бактериолошки неисправни параметри со повисока застапеност на *Escherichia coli* и зголемен број на бактериски колонии на 37°C во однос на останатите години.

Во општините Крива Паланка и Ранковце процентот на бактериолошки неисправни примероци е најнизок. Причината за бактериолошката неисправност на анализираниите примероци на вода се должи на присуство на бактеријата *Escherichia coli* и зголемен број на бактериски колонии на 37°C .

СЗО го класифицира ризикот од микробиолошко загадување на водата за пиење во однос на - бројот на бактерии *Escherichia coli* /100мл како:

- низок ризик (1-10 бактерии/100 мл),
- среден ризик (10-100 бактерии/100 мл),
- висок ризик (100-1000 бактерии/100 мл) и
- многу висок (>1000 бактерии/100 мл)

Графикон 2 Процент на микробиолошки неисправни примероци на вода по општини



Според оваа класификација, од вкупно 320 примероци на вода со присуство на бактеријата *Escherichia coli* во периодот од 2012 до 2015 година во Северисточниот Регион, 296 примероци спаѓаат во групата со среден ризик, а 24 во групата со низок ризик. Присуството на бактеријата *Escherichia coli* во водата за пиење укажуваат на изложеност на дел од популацијата на ризик од среден степен.

Заклучоци

Подобрување на безбедноста на водата за пиење од малите водоводни системи бара силна ангажираност и поддршка на локалната самоуправа, но и активна вклученост на заедницата, односно локалното население. Тоа подразбира да се посвети големо внимание на стручната едукација на лицата вклучени во одржувањето на водоснабдителните објекти, обезбедување на санитарни заштитни зони околу објектите, следење на квалитетот на водата за пиење и воведување на дезинфекција на водата за пиење како редовна процедура.

Референци

1. Bettina Rickert, Eva Barrenberg and Oliver Schmoll editors. Taking policy action to improve small-scale water supply and sanitation systems. Tools and good practices from the pan-European region. WHO Regional Office for Europe Copenhagen; 2016.
2. Prüss-Ustün A, Bartram J, Clasen T, Colford Jr JM, Cumming O, Curtis V et al. Burden of disease from inadequate water, sanitation and hygiene in low- and middle-income settings: a retrospective analysis of data from 145 countries. *TM&IH*. 2014;19 (8):894–905.
3. Пополнета Бодовна картичка за Североисточен Регион, во рамките на проектот – Мали водоводни системи и здравјето на граѓаните; 2015.
4. ЦЈЗ Куманово. Годишен извештај за реализација на Програмата за јавно здравје; 2012 година.
5. ЦЈЗ Куманово. Годишен извештај за реализација на Програмата за јавно здравје; 2013 година.
6. ЦЈЗ Куманово. Годишен извештај за реализација на Програмата за јавно здравје; 2014 година.
7. ЦЈЗ Куманово. Годишен извештај за реализација на Програмата за јавно здравје; 2015 година.
8. WHO/SDE/WSH/07.01/16/Rev/1 Nitrate and nitrite in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality; 2011

ЕФЕКТИ НА CYP3A4 ГЕНЕТСКИ ПОЛИМОРФИЗМ ВРЗ ПОСТОПЕРАТИВНАТА ПОТРОШУВАЧКА НА ФЕНТАНИЛ ПРИ ТРЕТМАН НА ПОСТОПЕРАТИВНАТА БОЛКА

Вања Џамбазовска-Трајковска¹, Јордан Нојков¹, Андријан Карталов¹,
Биљана Кузмановска¹, Татјана Спировска¹, Ѓорѓи Трајковски², Реџеп Сељмани²,
Надица Матевска-Гешковска³, Александар Димовски³

¹ Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација и интензивно лекување, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

² Универзитетска клиника за дигестивна хирургија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

³ Факултет за фармација и биомолекуларни науки, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

Цитирање: Џамбазовска-Трајковска В, Нојков Ј, Карталов А и сор. Ефекти на CYP3A4 генетски полиморфизам врз постоперативната потрошувачка на фентанил при третман на постоперативната болка. Арх Ј Здравје 2016; 8 (1):35-41

Клучни зборови: фентанил; CYP3A4; полиморфизам; постоперативна аналгезија;

***Кореспонденција:** д-р Вања Џамбазовска-Трајковска. Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација и интензивно лекување, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Македонија. E-mail: vanjadztrajkovska@gmail.com

Примено: 6-сеп-2016; **Ревидирано** 11-окт-2016; **Прифатено:** 28-окт-2016; **Објавено:** 30-дек-2016

Печатарски права: © 2016 Вања Џамбазовска-Трајковска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Извадок

Минималната ефективна концентрација на опиоиден аналгетик може значајно да се разликува меѓу пациентите. Генетските фактори кои влијаат врз фармакокинетиката и фармакодинамиката на опиоидните аналгетици може да придонесат за различната осетливост на опиоидните аналгетици. Целта на оваа студија беше да се анализира влијанието на единичниот нуклеотиден полиморфизам на CYP3A4 генот врз осетливоста на опиоидните аналгетици при третманот на постоперативна болка кај пациенти оперирани од колоректален карцином. Материјал и методи: Во студијата беа вклучени 99 пациенти оперирани од колоректален карцином. Кај сите пациенти беше земена венска крв за ДНК изолација и генотипизација на CYP3A4 генот. Според генотипот пациентите беа поделени во три групи: G/G - хомозиготи со див тип адели (82), G/A - хетерозиготи со мутантни адели (15) и A/A - хомозиготи со мутантни адели (2). Кај сите пациенти постоперативно беше даден фентанил на PCA пумпа (patient-controlled analgesia). Степенот на болка и потрошувачката на фентанил беа анализирани и корелирани со резултатите од генетската анализа. Резултати: Пациентите со генотип G/G консумираше значително помалку фентанил ($339,15 \mu\text{g} \pm 54,7$) од пациентите во G/A генотипската група ($376,0 \mu\text{g} \pm 37,9$). Потрошувачката на фентанил постоперативно кај двајцата пациенти со A/A генотип беше 360 и 400 микрограми. Пациентите во G/G групата имаа сигнификантно помала болка од пациентите во G/A групата според VAS скалата 6 часа по операцијата и неситнификантно 12 часа, 18 часа и 24 часа по оперативниот зафат. Заклучок: Нашата студија покажува дека единичните нуклеотидни полиморфизми на CYP3A4 генот се поврзани со разликите во осетливоста на опиоиден аналгетик. Полиморфизмите на CYP3A4*G генот може да имаат улога на предиктор којшто ќе биде водич во терапијата на акутна болка постоперативно кај пациентите.

EFFECTS OF CYP3A4 GENETIC POLYMORPHISM ON POSTOPERATIVE FENTANYL CONSUMPTION IN TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN

Vanja Dzambazovska-Trajkovska¹, Jordan Nojkov¹, Andrijan Kartalov¹, Biljana Kuzmanovska¹, Tatjana Spirovskaja¹, Gjorgji Trajkovski², Redzep Seljmani², Nadica Matevska-Geshkovska³, Aleksandar Dimovski³

¹ University Clinic for traumatology, orthopedics, anesthesiology, reanimation and intensive care, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia.

² University Clinic for abdominal surgery, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia.

³ Faculty of pharmacy and biomolecular sciences, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia

Citation: Dzambazovska-Trajkovska V, Nojkov J, Kartalov A. et al. Effects of CYP3A4 genetic polymorphism on postoperative fentanyl consumption in treatment of postoperative pain. Arch Pub Health 2016; 8(1): 35-41. [Macedonian]

Key words: fentanyl, CYP3A4, polymorphism, post-operative analgesia.

***Correspondence:** Dr Vanja Dzambazovska-Trajkovska. University Clinic for traumatology, orthopedics, anesthesiology, reanimation and intensive care, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: vanjadztajkovska@gmail.com

Received: 6-Sep-2016; **Revised:** 11-Okt-2016;

Accepted: 28-Oct-2016; **Published:** 30-Dec-2016

Copyright: © 2016 Vanja Dzambazovska-Trajkovska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Abstract

The minimal effective analgesic concentration of opioids required for satisfactory analgesia may differ significantly among patients. Genetic factors may contribute to the variable response to opioids by affecting their pharmacokinetics or pharmacodynamics. Methods: Ninety-nine patients undergoing abdominal surgery with colorectal anastomosis because of colorectal carcinoma were enrolled in the study. CYP3A4 was genotyped in all subjects and patients were divided into three groups according to their genotype: G/G - wild type homozygous (82), G/A - mutant heterozygous (15) and A/A - mutant homozygous (2). Intravenous fentanyl, patient-controlled analgesia was provided post-operatively for pain control in the first 24 hour after surgery. Opioid consumption and pain scores were evaluated. Results: Our main result is that patients in G/G genotype group consumed significantly less fentanyl ($339.15 \mu\text{g} \pm 54.7$) than patients in G/A group ($376.0 \mu\text{g} \pm 37.9$) in treatment of post-operative pain. Only two patients were in A/A group and received 360 and 400 μg fentanyl. Patients in G/G group had significantly lower VAS scores at 6 h postoperatively and non-significantly at 12h, 18 h and 24 h postoperatively. Conclusion: Our study indicates that the single nucleotide polymorphisms at CYP3A4 gene is associated with differences in opioid sensitivity. The CYP3A4 polymorphism may serve as an important genetic predictor to guide acute pain therapy in postoperative patients.

Вовед

Секој пациент може да биде различно осетлив на опиоидните аналгетици. Сè уште е потребно да се истражува и објаснува индивидуалната варијабилност во осетливоста на овие лекови. Минималната аналгетска концентрација на лекот потребна за задоволителна аналгезија може да варира меѓу пациентите. Постојат повеќе фактори кои може да имаат влијание врз различната осетливост на опиоиди, како што се факторите на околината, психолошките и генетските фактори. Прегледот од литературата покажува дека полиморфизмите на гените UGT2B7, OPRM1 и ABCB1 генот како и неопиоидниот систем (COMT генот) може да имаат влијание врз ефикасноста на морфинот. Досегашните истражувања на животни и луѓе сугерираат дека некои ензими кои ги метаболизираат лековите и ги транспортираат (метаболизери и транспортери) вклучувајќи го P450 {CYP} може да имаат важна улога во опиоидниот метаболизам, како што е транспортот на опиоидот во и надвор од опиоидните таргет-клетки. Овој процес има потенцијал да влијае врз интериндивидуалните разлики во опиоидната концентрација во човековото тело вклучувајќи го и мозокот.¹

Постојат повеќе гени, потенцијални кандидати, одговорни за осетливоста на опиоидите. Најмногу истражувани до сега се: CYP групата на ензими, μ -опиоидниот рецепторен ген (OPRM1 A/G), catechol-O-methyltransferase gene (COMT, Val158met) и ABCB1 генот. Ефектот на лекот е детерминиран од интерреакцијата на неколку генетски полиморфизми кои влијаат врз фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекот, вклучувајќи ги разликите во потенцијалот за врзување за рецепторите како и активноста на метаболизирачките ензими и транспортери на соодветниот лек. Заедно 20-25% од ефектите на клинички употребувани лекови се алтерирани од генетските разлики на ензимите кои учествуваат во нивниот метаболизам. Цитохром P450 ензимскиот систем (CYP) има најголема улога, бидејќи овој систем е одговорен за 80% од фазата I на метаболизмот на лекот. Постојат четири метаболички конструкции од страна на ензимскиот систем одговорен за метаболизам на лековите: слаби разградувачи (PM - poor metabolizers), средни, (IM - intermediate metabolizers), силни (EM - extensive metabolizers) и многу силни разградувачи (UM - ultrarapid metabolizers).²

Генетските полиморфизми се важна причина за варијациите во осетливоста на лекот. Пациентите со генетски ензимски систем кои спаѓаат во групата на PM - слаби метаболизери

имаат најмалку една мутантна (неактивна ала) во склоп на генот и може да имаат повеќе несакани ефекти со нормална доза на лекот, поради намален метаболизам и зголемување на концентрацијата на лекот во крвта. Пациентите кои се во групата на EM - силни метаболизери, односно имаат две активни алали во склоп на генетскиот систем кои ги кодираат ензимите за разградба на лекот се очекува да имаат добар одговор на лекот кој го земаат. Клинички релевантните CYP3A ензими (CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7) имаат слични супстратни карактеристики и се локализирани предоминантно во црниот дроб. CYP3A4 е најголемиот цитохромски систем P450 присутен во црниот дроб. Постои голема интериндивидуална варијабилност во CYP3A4 експресијата на генот.³

Целта на студијата беше да се утврди дали генетските полиморфизми на CYP3A4 генот се независни предиктори за степенот на болка и потребата од опиоиди кај пациенти оперирани од колоректален карцином при третманот на постоперативната болка во првите 24 часа по операцијата.

Материјал и методи

Според својот дизајн ова е проспективна студија во која се регрутирани 100 пациенти примени на Клиника за дигестивна хирургија со дијагностициран колоректален карцином за операција - ресекција на дебело црево со колоно-колоно и колоно-ректо анастомоза, на возраст од 35-75 години и ASA (ASA - American Society of Anesthesiologists) 1-3. Еден пациент беше исклучен од студијата поради неможност да се изолира ДНК од зементиот примерок крв. Студијата е одобрена од Етичката комисија за истражување на луѓе (Бр. 03-6608/2). Сите пациенти потпишаа информативна согласност за учество во студијата. Пациентите беа оперирани во периодот помеѓу јули 2013 и февруари 2016 година.

Критериуми за невклучување на пациентите во студијата беа: психијатриско, кардиоваскуларно, хепатичко или бубрежно заболување, шеќерна болест; бременост, доене, историја на хронична болка, користење алкохол или какви било аналгетици и неспособност за соработка во проценката на болката.

Кај сите пациенти беше извршена абдоминална операција - ресекција на дебело црево со анастомоза под стандардна комбинирана општа/епидурална анестезија. По закрепнување од анестезијата секој пациент беше поставен на PCA пумпа (patient-controlled analgesia) за обезболување првиот постоперативен ден.

Пумпата содржи 1 mg fentanyl во 100 мл 0,9% NaCl, програмирана да даде во болус 20 µg fentanyl со 5 мин “lock out time”, 5 µg.h⁻¹; fentanyl континуирана инфузија, максимална доза 145µg.h⁻¹.⁴ Потрошената доза од лекот беше регистрирана од пумпата автоматски. Гадење и повраќање по абдоминална хирургија е честа појава, па затоа сите пациенти примија 30 mg метоклопрамид поделени во три дози. Пациентите беа континуирано следени во тек на првиот постоперативен ден (неинвазивен артериски притисок, срцева фреквенција и периферна пулсоксиметрија). Кај секој пациент беше земена 2 ml венска крв за генетска анализа. За евалуација на постоперативната болка користевме ВАС скала 0-10 (VAS -visual analogue scale). Задоволителна аналгезија е дефинирана со ВАС ≤3. Степенот на болка и несаканите ефекти беа нотирани на секои 6 часа по завршување на операцијата - 6, 12, 18 и 24 часа.^{4,6} Вкупната доза фентанил дадена во тек на 24 часа и степенот на болка во четирите временски точки беа анализирани и споредени со генетската анализа.

Генетска анализа

Генетската анализа беше извршена во Генетската лабораторија на Факултетот за фармација и биомолекуларни науки. За изолација на ДНК се користеше специјализиран кит за детекција на гени (Sacace Biotechnologies, Como, Italy) со автоматски екстрактор на ДНК (SaMag - 12 System, Sacace Biotechnologies, Como, Italy). Анализата на генот беше направена според протоколот на производителот. Квалитетот и квантитетот на ДНК беше утврдена со користење на NanoDrop 2000 спектрофотометар (Thermo Scientific, USA) со мерења на 260 и 280 nm. Полиморфизмите на CYP3A4*G (rs2242480) беа детектирани со соодветен есеј (TaqMan® Drug metabolism genotyping assays ID C_26201900_30, Applied biosystems, Life Technologies, USA).

Статистичка анализа

Статистичката обработка на податоците беше направена во статистичкиот програм SPSS 17 for Windows. За тестирањето на нормалноста во дистрибуцијата на податоците беа користени Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk's W тест. Категориските белези се прикажани со апсолутна и релативна застапеност, квантитативните белези со mean, SD. За споредување на трите генотипа во однос на анализираниите варијабли беа користени Chi-square test, Fisher exact test, Student-ов t test, One-way analysis of variance (post hoc Bonferroni test). Корелацијата помеѓу потрошувачката на фентанил со возраста и времетраењето на оперативната ин-

тервенција беше анализирана со Pearson-ов коефициент на линеарна регресија. За ниво на сигнификантност, односно значајност, беше земена вредноста на $p < 0,05$, а за високо сигнификантна вредноста на $p < 0,01$.

Резултати

Кај 99 пациенти беше изолирана ДНК, од која се типизираше генотипот на CYP3A4. Пациентите беа поделени во 3 групи според генотипот: група G/G - пациенти хомозиготи со див тип алели, група G/A - пациенти хетерозиготи со една мутантна алела и група A/A - пациенти хомозиготи со две мутантни алели. Во дистрибуцијата на трите генотипови на CYP3A4 генот доминираше генотипот G/G, со застапеност од 82,83% (82 пациенти), проследено од G/A генотипот, со застапеност од 15,15% (15 пациенти), и генотипот A/A, детектиран само кај 2 пациенти.

Табела бр 1. Алелна дистрибуција на генот CYP3A4

CYP3A4(RS2242480)	N (%)
генотип G/G	82 (82,83)
генотип A/A	2 (2,02)
генотип G/A	15 (15,15)
Вкупно	99 (100)

* G/G-хомозиготи со див тип алели, A/A- хомозиготи со мутантни алели, G/A –хетерозиготи со една мутантна алела

G/G и G/A генотиповите имаа почеста експресија кај машките пациенти (58,54%;66.67%), но статистичка сигнификантна разлика во половата дистрибуција не беше потврдена ($p = 0,55$). Еден од двајцата испитаника со A/A генотип беше од машки пол, а другиот беше детектиран кај пациентка.

Експресијата на генотиповите на CYP3A4 не зависеше сигнификантно од возраста на пациентите ($p = 0,4$). Просечната возраст на пациентите со G/G генотип беше $59,27 \pm 9,3$ години, на пациентите со G/A генотипот беше $59,53 \pm 11,3$ години, двајцата пациенти со експресија на A/A генотип беа на возраст од 45, односно 55 години. Пациентите со G/G и G/A алелот неситнификантно се разликуваа во однос на просечната висина ($p = 0,49$) и просечна тежина ($p = 0,7$). АСА скор два најчесто имаа пациентите со генотипот G/G и G/A, како и двајцата пациенти со A/A генотип (78,5%;80%). Разликата беше статистички неситнификантна во АСА скорот меѓу пациентите со G/G и G/A генотип ($p = 0,9$).

Варијабла	CYP3A4 G/G (n=82)	CYP3A4 A/A (n=2)	CYP3A4 G/A (n=15)	p value
пол n (%)				
мажи n=59	48 (58,54)	1	10 (66,67)	^a p=0,55
жени n=40	34 (41,46)	1	5 (33,33)	
Возраст				
(mean±SD)	59,27 ± 9,3	50,0 ± 7,1	59,53 ± 11,3	^b p=0,9
Висина				
(mean±SD)	170,84 ± 8,0	165,0 ± 7,1	172,07 ± 7,3	^b p=0,58
Тежина				
(mean±SD)	74,51 ± 12,1	68,0 ± 32,5	75,8 ± 10,7	^b p=0,7
ACA n(%)				
1	14 (17,07)	0	2 (13,33)	^a p=0,9
2	64 (78,05)	2	12 (80)	
3	4 (4,88)	0	1 (6,67)	
Времетраење на операција (минути)				
(mean±SD)	193,29 ± 36,5	172,5 ± 74,2	195,0 ± 34,9	^b p=0,87

Табела бр 2.
Демографски
карактеристики
на пациентите
и клинички
податоци според
генотипот

^a(Chi-square test)

^b(Student-ov t test)

^c(Fisher exact test)

G/G - хомозиготи со див
тип аполи, A/A - хомозиготи
со мутантни аполи, A/G
- хетерозиготи со една му-
тантна аполи

Во статистичката анализа
беа компарирани само гру-
пите со генотип G/G и G/A
ACA (ASA) - American So-
ciety of Anesthesiologists

ВАС скалата имаше сигнификантно различна просечна вредност меѓу групите G/G и G/A генотип, 6 часа постоперативно ($p=0,03$), а не-сигнификантна во останатите постоперативни времиња. Испитаниците со G/A генотип, 6 часа по интервенцијата имале значајно посилен болка споредено со испитаниците со G/G генотип.

Интраоперативната потрошувачка на фентанил не зависеше сигнификантно од типот на генотипот на CYP3A4 генот ($p=0,165$), додека постоперативната потрошувачка беше сигнификантно различна во групите пациенти со G/G и G/A генотип ($p=0,032$). Во групата со G/G генотип беше измерена сигнификантно пониска просечна потрошувачка на фентанил, споредено со групата со генотип G/A ($339,15 \pm 54,7$ наспроти $376,0 \pm 37,9$). Потрошувачката на фентанил постоперативно кај двајцата пациенти со A/A генотип беше 360 и 400 микрограми.

Постоперативната потрошувачка на фентанил не зависеше сигнификантно од полот на пациентите со двата аполи ($p=0,6$; $p=0,4$).

Дискусија

Опиоидите, вклучувајќи ги морфинот и фентанилот се најчесто користени лекови за третман на акутна и хронична болка повеќе години наназад. Интериндивидуалните разлики на аналгетската ефикасност на овие лекови се подолго време познати. Последните години со развојот на фармакогенетиката е поставена хипотезата дека различната опиоидна осетливост кај пациентите е резултат од различната генетска конструкција на генот којшто е одговорен за активноста на ензимите кои го метаболизираат, транспортираат и го врзуваат лекот во целните клетки.⁷⁻⁹ Повеќе фактори вклучувајќи ги полот, возраста, тежината и одредени заболувања се поврзуваат со разлики во ефикасноста на лековите. Ефикасноста на лекот зависи и од генетски фактори.¹⁰ Лекот фентанил главно се разградува до норфентанил со помош на ензимот P450 3A4 (CYP 3A4) по пат на хепатална биотрансформација.¹¹ Индивидуалните генетски разлики во активноста и

Варијабла	CYP3A4 G/G (n=82)	CYP3A4 A/A (n=2)	CYP3A4 G/A (n=15)	p value
VAS (6h)				
(mean±SD)	3,29 ± 1,8	4,5 ± 0,7	4,33 ± 1,1	^b p=0,03*
VAS (12h)				
(mean±SD)	2,62 ± 1,1	3,0 ± 0	3,2 ± 0,8	^b p=0,052
VAS (18h)				
(mean±SD)	2,09 ± 0,8	2,0 ± 0	2,4 ± 0,6	^b p=0,18
VAS (24h)				
(mean±SD)	1,49 ± 0,8	2,0 ± 0	1,53 ± 0,7	^b p=0,8

Табела бр. 3
Степен на болка
според ВАС скала 6,
12, 18 и 24 часа по
операција кај трите
генотипски групи

Post hoc analysis
Bonferroni

VAS - visual analogue scale

G/G - хомозиготи со
див тип аполи, A/A
- хомозиготи со мутантни
аполи, A/G - хетерозиготи
со една мутантна аполи

Варијабла	CYP3A4 G/G (n=82)	CYP3A4 A/A (n=2)	CYP3A4 G/A (n=15)	p value
Постоперативна потрошувачка на фентанил (микрограми)				
(mean±SD)	339,15 ± 54,7	380,0 ± 28,3	376,0 ± 37,9	^b p=0,032*
Постоперативна потрошувачка на фентанил (микрограми) (mean±SD)				
мажи n=59 жени n=40	341,86 ± 61,4 335,3 ± 44,3 ^b p=0,6		382 ± 43,7 364 ± 21,9 ^b p=0,4	

Табела бр.4
Постоперативна
потрошувачка
на фентанил
(микрограми) кај
трите групи

Post hoc analysis Bonferroni

експресијата на ензимот CYP3A4 директно влијаат врз фармакокинетиката на лекот.¹²⁻¹³ Има малку студии во литературата кои го истражувале влијанието на генетските полиморфизми на генот CYP3A4 врз индивидуалната осетливост на фентанил. *Zhang W et al.* ја истражувале активноста на CYP3A4 врз степенот на болка и потрошувачката на фентанил кај пациентки кои биле подложени на гинеколошка интервенција, хистеректомија или миомектомија. Постоперативно пациентките примале фентанил на PCA пумпа. Пациентките со генотип G/G (хомозиготи со див тип алели) потрошиле помалку фентанил во првите 24 часа постоперативно при третман на болка за разлика од другите две групи.¹⁴ Истиот автор направил уште една студија во која го истражувал комбинираното влијание на генот CYP3A5 и генот CYP3A4 кај друга група пациентки по гинеколошка операција врз потрошувачката на фентанил и степенот на болка. Ова истражување покажало дека полиморфизмите на генот CYP3A5 не влијаат врз степенот на болка и потрошувачката на фентанил, меѓутоа комбинацијата од полиморфизмите на CYP3A4 и CYP3A5 значајно влијаела врз индивидуалната осетливост на опиоидите.¹⁵ Друга студија која ја покажува поврзаноста на варијациите на CYP3A4 генот со степенот на болка, потрошувачката на фентанил и несаканите ефекти е студијата на *Yuan R et al.* од 2011 год. Авторот во оваа студија користел фентанил за PCA аналгезија во третманот на постоперативна болка по абдоминална операција. За разлика од нашето истражување, во оваа студија е одредувана е и концентрацијата на фентанил во серум за да се утврди директното влијание на генетскиот полиморфизам на CYP3A4 врз метаболизмот на фентанил. Пациентите со генотип G/G побарувале помалку фентанил за постоперативно обезболување отколку пациентите во другите две групи. Заклучокот на авторот е во корелација со нашите резултати и заклучоци дека CYP3A4 генетскиот полиморфизам е поврзан со фармакокинетиката на опиоидите. Анализирањето на овој ген може да биде предиктор за индивидуалната потреба од опиоиди.¹⁶ Студијата на *Yuan J et al.* од 2015 годи-

на ја анализира поврзаноста со CYP3A4 полиморфизмите со метаболизмот на фентанил кај пациенти подложени на хепатална хирургија. И во ова истражување е најдена позитивна корелација на различниот генетски профил на CYP 3A4 со фармакокинетиката на лекот.¹⁷ Полиморфизмите на CYP3A4 генот имаат влијание врз аналгетскиот ефект на фентанил е заклучокот и од студијата на *Dong Zl et al.* направена врз пациентки по хистеректомија, кој кои исто така се користел фентанил на PCA пумпа.¹⁸ Нашата студија има неколку ограничувања. Прво, не е одредувана концентрацијата на фентанил во плазма, а со тоа и директното влијание на генетските полиморфизми врз метаболизмот на фентанил. Второ, во студијата се вклучени мажи и жени, со што не е исклучено евентуалното влијание на полот врз степенот на болка. Трето, анализираме влијание на еден генетски полиморфизам, оставајќи неколку други потенцијални гени кои може да влијае врз фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекот.

Заклучок

Полиморфизмите на CYP3A4 генот имаат влијание врз степенот на болка и потребата од фентанил кај пациенти при третманот на акутна постоперативна болка по колоректална хирургија. Во иднина генотипизацијата на CYP3A4 би можела да послужи како значаен предиктор на опиоидната осетливост при третман на силната постоперативна болка во првите 24 часа по оперативниот зафат. Потребни се дополнителни истражувања за влијанието на овие генетски полиморфизми во третманот на интраоперативната болка со опиоиди и во доцниот постоперативен период.

Литература

1. Smith HS. Variations in opioid responsiveness. *Pain Physician*. 2008;11(2):237-48.
2. Vuilleumier PH, Stamer UM, Landau R. Pharmacogenomic consideration in opioid analgesia. *Pharmgenomics Pers Med*. 2012;5:73-87.

3. Bozina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic Polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009;60(2):217-42.
4. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, Zhang LR, Lu H, Chu QJ, Wang ZY, Li ZS, Zhang J. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia* 2010; 65(2):130-5.
5. Sia AT, Lim Y, Lim EC, Goh RW, Law HY, Landau R, Teo YY, Tan EC. A118G Single Nucleotide Polymorphism of Human-Opioid Receptor Gene Influences Pain Perception and Patient-controlled Intravenous Morphine Consumption after Intrathecal Morphine for Postcesarean Analgesia. *Anesthesiology* 2008; 109:520-6.
6. Chou WY, Yang LC, Lu HF, Ko JY, Wang CH, Lin SH, Lee TH, Concejero A, Hsu CJ. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:787-92.
7. Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR and Sora I. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:311-7.
8. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med.* 2003; 348:538-49.
9. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* 2003; 348:529-37.
10. Hu YF, Qiu W, Liu ZQ, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33:1093-8.
11. Feierman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. *Drug Metab Dispos* 1996; 24:932-9.
12. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, Wood AJ, Guengerich FP, Wood M. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg* 1996; 82:167-72.
13. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:1072-80.
14. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, Zhang LR, Li ZS, Lu H, Wang ZY, Chu QJ, Zhang J. CYP3A4*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(1):61-6.
15. Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, Zhang LR, Chang YZ, Wang ZY, Li ZS. Influence of CYP3A5*3 polymorphism and interaction between CYP3A5*3 and CYP3A4*1G polymorphisms on post-operative fentanyl analgesia in Chinese patients undergoing gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(4):245-50.
16. Yuan R, Zhang X, Deng Q, Wu Y, Xiang G. Impact of CYP3A4*1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery. *Clin Chim Acta* 2011; 412(9-10):755-60.
17. Yuan JJ, Hou JK, Zhang W, Chang YZ, Li ZS, Wang ZY, Du YY, Ma XJ, Zhang LR, Kan QC, Candiotti KA. CYP3A4 * 1G Genetic Polymorphism Influences Metabolism of Fentanyl in Human Liver Microsomes in Chinese Patients. *Pharmacology.* 2015; 96 (1-2):55-60.
18. Dong ZL, Li H, Chen QX, Hu Y, Wu SJ, Tang LY, Gong WY, Xie GH, Fang XM. Effect of CYP3A4*1G on the fentanyl consumption for intravenous patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy in Chinese Han population. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(2):153-6.