

# АРХИВИ НА ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ ARCHIVES OF PUBLIC HEALTH

Vol.10 No.1 2018



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



**Архиви на јавно здравје (Arch J Здравје)** е медицинско научно списание кое го издава Институтот за јавно здравје на Република Македонија

**Archives of public health (Arch P Health)** is a medical scientific journal published by Institute of public health of Republic of Macedonia

**Уредник (Editor)**

Гордана (Gordana) Гордана (Ristovska)

**Заменик уредник (Deputy editor)**

Вјоса (Vjosa) Речица (Rechica)

**Уредувачки одбор (Editorial board)**

Шабан (Shaban) Мемети (Memeti) - Македонија (Macedonia)

Тед (Ted) Тулчински (Tulchinsky) – Израел (Israel)

Михаил (Mihail) Кочубовски (Kocubovski) – Македонија (Macedonia)

Владимир (Vladimir) Кендровски (Kendrovski) – Германија (Germany)

Лили (Lili) Стојановска (Stojanovska) - Австралија (Australia)

Горан (Goran) Белојевич (Belojevic) - Србија (Serbia)

Фимка (Fimka) Тозија (Tozija) - Македонија (Macedonia)

Елисавета (Elisaveta) Стикова (Stikova)- Македонија (Macedonia)

Елена (Elena) Ќосевска (Kosevska) – Македонија (Macedonia)

Азиз (Aziz) Положани (Polozhani) - Македонија (Macedonia)

Констандина (Konstandina) Кузевска Манева (Kuzevska Maneva) – Македонија (Macedonia)

Маријан (Marijan) Бошевски (Bosevski) – Македонија (Macedonia)

Љубица (Ljubica) Аргаласова (Argalášová) Соботова (Sobotová) – Словачка

Илија (Ilija) Брчевски (Brcevski) - Србија (Serbia)

Сергеј (Sergej) Пријич (Prijić) – Србија (Serbia)

Маријана (Mariana) Голумбеану (Golumbeanu) – Романија (Romania)

Каролина (Karolina) Љубомирова (Ljubomirova)- Бугарија (Bulgaria)

Насер (Naser) Рамадани (Ramadani)- Косово (Kosovo)

**Лектор за македонски и англиски јазик**

Ленче Даневска

**Техничка подготовка**

Владимир Хаџи Пулевски

## СОДРЖИНА

## КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА - CLINICAL SCIENCE

**ВЛИЈАНИЕТО НА РАНАТА ПЕРОРАЛНА ИСХРАНА ВРЗ ПОСТОПЕРАТИВНОТО ВОСПОСТАВУВАЊЕ НА ЦРЕВНАТА ФУНКЦИЈА ПРИ ЕЛЕКТИВНА КОЛОРЕКТАЛНА ХИРУРГИЈА****IMPACT OF EARLY ORAL FEEDING ON POSTOPERATIVE BOWEL FUNCTION RECOVERY AFTER ELECTIVE COLORECTAL SURGERY**

Стојан Ѓошев (Stojan Gjoshev) Бети Дејанова (Beti Dejanova) Љубомир Огњеновиќ (Ljubomir Ognjenovic) Александар Шумковски (Aleksandar Sumkovski) Наталија Цоклеска (Natalija Cokleska) Милчо Пановски (Milco Panovski) Билјана Кузмановска (Biljana Kuzmanovska) Никола Оровчанец (Nikola Orovcanec) ..... 5

**УЛОГАТА НА ПРОБИОТИКОТ „ДИАСТОП ПРОБИО“ ВО ПРЕВЕНЦИЈА НА КОЛОНИЗАЦИЈА И ИНФЕКЦИЈА СО *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* КАЈ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ****THE ROLE OF PROBIOTIC “DIASTOP PROBIO” IN PREVENTION OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLONIZATION AND INFECTION IN HOSPITALIZED PATIENTS**

Елена Трајковска-Докиќ (Elena Trajkovska-Dokic) Кирил Михајлов (Kiril Mihajlov) Каќа Поповска (Katja Popovska) Гордана Мирчевска (Gordana Mirchevska) Андријан Карталов (Andrijan Kartalov) Билјана Кузмановска (Biljana Kuzmanovska) ..... 12

## ЈАВНО ЗДРАВЈЕ – PUBLIC HEALTH

**ОДРЕДЕНИ СПЕЦИФИКИ НА АТХЕРЕНТНОСТА КОН ХРОНИЧНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХИПЕРТЕНЗИЈА, ТУБЕРКУЛОЗА И ХИВ/СИДА ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА****SOME SPECIFICS OF ADHERENCE TO CHRONIC DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION, TUBERCULOSIS AND HIV/AIDS IN THE REPUBLIC OF MACEDONIA**

Марија Кишман Христовска (Marija Kishman Hristovska) Моме Спасовски (Mome Spasovski) ..... 19

**ВЕРИФИКАЦИЈА НА КВАЛИТАТИВНИ МЕТОДИ СО ТЕСТ ЛЕНТИ ЗА ИСПИТУВАЊЕ НА ДРОГИ КОИ СЕ ЗЛОУПОТРЕБУВААТ ВО УРИНА****VERIFICATION OF THE QUALITATIVE METHODS WITH TEST DEVICES FOR DETECTION OF DRUGS OF ABUSE IN URINE**

Јасна Богданска (Jasna Bogdanska) Катерина Тошеска-Трајковска (Katerina Tosheska -Trajkovsk) Светлана Цековска (Svetlana Sekovska) Соња Топузовска (Sonja Topuzovska) Даница Лабудовиќ (Danica Labudovik) ..... 31

**ЖИВОТНИОТ СТИЛ И КОНТРОЛА НА ХРОНИЧНИТЕ НЕЗАРАЗНИ БОЛЕСТИ**  
**LIFESTYLE RISK FACTORS AND CONTROL OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE**  
**DISEASES**

Моме Спасовски (Mome Spasovski) Даниела Чингоска (Daniela Chingoska) Петар  
Пецев ( Petar Pesev) Александра Стаменова (Aleksandra Stamenova) ..... 36

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

# ВЛИЈАНИЕТО НА РАНАТА ПЕРОРАЛНА ИСХРАНА ВРЗ ПОСТОПЕРАТИВНОТО ВОСПОСТАВУВАЊЕ НА ЦРЕВНАТА ФУНКЦИЈА ПРИ ЕЛЕКТИВНА КОЛОРЕКТАЛНА ХИРУРГИЈА

Стојан Ѓошев<sup>1</sup>, Бети Дејанова<sup>2</sup>, Љубомир Огњеновиќ<sup>1</sup>, Александар Шумковски<sup>1</sup>, Наталија Цоклеска<sup>3</sup>, Милчо Пановски<sup>1</sup>, Билјана Кузмановска<sup>4</sup>, Никола Оровчанец<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Универзитетска клиника за дигестивна хирургија, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

<sup>2</sup> Институт за медицинска физиологија и антропологија, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

<sup>3</sup> Универзитетска клиника за детска хирургија, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

<sup>4</sup> Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезиологија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

<sup>5</sup> Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

## Извадок

**Цитирање:** Ѓошев С, Дејанова Б, Огњеновиќ Љ, Шумковски А, Цоклеска Н, Пановски М, Кузмановска Б, Оровчанец Н. Влијанието на раната перорална исхрана врз постоперативното воспоставување на цревната функција при елективна колоректална хирургија. Арх Ј Здравје 2018; 10 (1); 5-11

**Клучни зборови:** колоректален карцином, рана исхрана, болнички престој, цревна функција

**\*Кореспонденција:** д-р Стојан Ѓошев, Универзитетска клиника за дигестивна хирургија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија. Е-mail: sgjosev@yahoo.com

**Примено:** 20-јан-2018; **Ревидирано:** 25-апр-2018; **Прифатено:** 15-мај-2018; **Објавено:** 15-јуни-2018

**Печатарски права:** © 2018 Стојан Ѓошев. 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.

Целта на трудот беше да го утврди влијанието на раната перорална исхрана врз постоперативното воспоставување на цревната функција и пероперативниот морбидитет кај пациентите оперирани од колоректален карцином. Материјал и методи: Во проспективната рандомизирана студија беа вклучени 100 пациенти со колоректален карцином со стандардна предоперативна и оперативна процедура. Пациентите беа поделени на 2 групи: испитувана и контролна и секоја група вклучуваше по 50 пациенти. Пациентите од испитуваната група започнаа со внес на течности во текот на првите 24 часа постоперативно и продолжија со регуларна диета во следните 24-48 часа во зависност од толерантноста кон истата. Пациентите од контролната група започнаа со внес на течности и храна по повлекување на постоперативниот илеус. Се следеше времето до воспоставување на цревната функција, должината на постоперативниот болнички престој, бројот и видот на пероперативните компликации и евентуалните реадмисии во болница во првите 30 дена постоперативно. Резултати: Меѓу испитуваната и контролната група пациенти немаше значајна разлика во однос на демографските податоци, локализацијата на туморот и типот на операција ( $p > 0,05$ ). Бројот на денови до воспоставување на перисталтика беше  $1,18 \pm 0,39$  наспроти  $2,14 \pm 0,53$ , добивање на гасови  $1,90 \pm 0,65$  наспроти  $3,34 \pm 1,06$  и столица  $3,24 \pm 1,33$  наспроти  $5,28 \pm 1,83$ . Овие резултати се сигнификантно пониски кај испитуваната група во однос на контролната група ( $p < 0,001$ ). Не постоеше разлика во анализата на поединечните компликации, меѓутоа вкупниот број на постоперативни компликации беше сигнификантно помал во испитуваната група: 3 наспроти 10 ( $p = 0,04$ ). Болничкиот престој во испитуваната  $7,48 \pm 2,47$  дена наспроти  $9,88 \pm 3,66$  дена во контролната група беше исто така сигнификантно пократок [ $Z = -6,16$  и  $p < 0,001$  ( $p = 0,000$ )]. Заклучок: Раната перорална исхрана кај пациентите оперирани од колоректален карцином го забрзува воспоставувањето на цревната функција со истовремено значајно намалување на пероперативниот морбидитет и болничкиот престој.

## CLINICAL SCIENCE

# IMPACT OF EARLY ORAL FEEDING ON POSTOPERATIVE BOWEL FUNCTION RECOVERY AFTER ELECTIVE COLORECTAL SURGERY

Stojan Gjoshev<sup>1</sup>, Beti Dejanova<sup>2</sup>, Ljubomir Ognjenovic<sup>1</sup>, Aleksandar Sumkovski<sup>1</sup>, Natalija Cokleska<sup>3</sup>, Milco Panovski<sup>1</sup>, Biljana Kuzmanovska<sup>4</sup>, Nikola Orovcanec<sup>5</sup>

<sup>1</sup> University Clinic of Digestive Surgery, Medical Faculty, University Sts Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>2</sup> Institute of Medical Physiology and Anthropology, Medical Faculty, University Sts Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>3</sup> University Clinic of Pediatric Surgery, Medical Faculty, University Sts Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>4</sup> University Clinic of Traumatology, Orthopedics, Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Center, Medical Faculty, University Sts Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>5</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Medical Faculty, University Sts Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

**Citation:** Gjoshev S, Dejanova B, Ognjenovic Lj, Sumkovski A, Cokleska N, Panovski M, Kuzmanovska B, Orovcanec N. Impact of early oral feeding on postoperative bowel function recovery after elective colorectal surgery. Arch Pub Health 2018; 10 (1); 5-11 (Macedonian)

**Key words:** colorectal carcinoma, early feeding, hospitalization, bowel function

**\*Correspondence:** D-r Stojan Gjoshev, University Clinic of Digestive Surgery, Medical Faculty, University Sts Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: sgjosev@yahoo.com

**Received:** 20-Jan-2018; **Revised:** 25-Apr-2018; **Accepted:** 15-May-2018; **Published:** 15-Jun-2018

**Copyright:** © 2018, Stojan Gjoshev. 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 aim of this paper was to determine the impact of early oral feeding after elective colorectal surgery on postoperative bowel function recovery and peroperative morbidity. Material and methods: A total of 100 patients with diagnosed colorectal carcinoma and standard preoperative and operative procedure were enrolled in this prospective randomized study. The patients were divided in 2 groups: experimental and control group. Experimental group started with liquid oral intake within the first 24 postoperative hours and continued to regular diet within the next 24-48 hours as tolerated. Control group started with oral intake after resolution of postoperative ileus. Postoperative bowel function recovery, length of hospitalization, individual and overall number of peroperative complications and readmission within 30 days period were assessed. Results: Both groups were similar in terms of gender, age, diagnosis and surgical procedure ( $p > 0,05$ ). Regarding the bowel function recovery, earlier bowel movements  $1,18 \pm 0,39$  vs.  $2,14 \pm 0,53$ , first passage of flatus  $1,90 \pm 0,65$  vs.  $3,34 \pm 1,06$  and first stool  $3,24 \pm 1,33$  vs.  $5,28 \pm 1,83$  were observed in the early feeding group of patients ( $p < 0,001$ ). There was no difference in complications individually, but overall number of complications 3 vs. 10 ( $p = 0,04$ ) was lesser and hospitalization  $7,48 \pm 2,47$  vs.  $9,88 \pm 3,66$  ( $p < 0,001$ ) was shorter in the early feeding group. Conclusion: Early postoperative oral feeding in patients with colorectal carcinoma results in earlier bowel function recovery, gradually decreased peroperative morbidity and shortened hospitalization.

## Вовед

Колоректалниот карцином е една од водечките причини за морбидитет и морталитет во светски размери. Ја зафаќа и машката и женската популација подеднакво. Неговата инциденција е околу 10% од сите карциноми воопшто и има значајни географски варијации.<sup>1</sup> Предоминантно е болест на развиените земји кои учествуваат со 63% од вкупниот број регистрирани случаи.<sup>2</sup>

Преживувањето најмногу зависи од стадиумот на болеста во моментот на дијагностика. Петгодишното преживување е околу 90% кај пациентите со локализирана болест во момент на дијагностицирање, 70% при регионална зафатеност и околу 10% кај пациентите кај кои се детектирани секундарни депозити. Во тек на последните 50 години, значајно е зголемен процентот на 5 годишното преживување како резултат на посовремените методи и апаратура за рана превенција и точна дијагностика заедно со унапредувањето на оперативниот и постоперативниот третман.<sup>1,2</sup> Покрај биологијата на туморот, стадиумот на болеста и хируршката техника, постоперативната нега е од големо значење за крајниот исход на лекувањето и долгорочната прогноза.<sup>1</sup> Се состои од низа постапки и протоколи со цел безбедно и оптимално поминување на постоперативниот период, превенирање на можните компликации и справување со нив ако веќе се појавиле. Досегашните ставови за постоперативен третман пренесувани од генерација на генерација хирурзи без адекватна научна поткрепа се доста ригидни и се темелат на два главни принципа: постоперативна декомпресија со назогастрична сонда и комплетна рестрикција на перорален внес на течности и храна до нормализирање на цревната функција. Современите студии и мета-анализи во склоп, а и независно од ERAS (Enhancement Recovery After Surgery - Подобро закрепнување по операција) програмата одат во прилог на тоа дека раната перорална исхрана е корисна кај пациентите подложени на колоректални процедури.<sup>3-12</sup> Показуваат добра толеранција на раниот перорален внес на течности и храна, нивно ефикасно искористување кај пациентите постоперативно, со истовремено скра-

тување на болничкиот престој и намалување на бројот на постоперативни компликации.<sup>12, 15-18</sup>

Цел на трудот беше да го утврди влијанието на раната перорална исхрана врз постоперативното воспоставување на цревната функција и пероперативниот морбидитет кај пациентите оперирани од колоректален карцином.

## Материјал и методи

Проспективната, рандомизирана студија беше изведена на Клиниката за дигестивна хирургија, Клинички центар „Мајка Тереза“ - Скопје. Беа вклучени 100 пациенти со претходно дијагностициран колоректален карцином, поделени во две групи: испитувана група од 50 пациенти - кај кои се започна со рана исхрана постоперативно и контролна група од 50 пациенти - кај кои се користеше традиционалната метода за исхрана. Беа изведени елективни отворени (лапаротомиски) процедури за колоректален карцином, ресекциона постапка и креирање на примарна анастомоза, без креирана привремена стома (илео- или колостома). За потребите на студијата беше изработен протокол за собирање податоци. Од сите пациенти беше побарана потпишна согласност за вклучување во студијата. Кај сите пациенти беше спроведена стандардна предоперативна подготовка и оптимизирање на нивната здравствена состојба пред операцијата. Механичко чистење на дигестивниот систем се спроведе со орален лаксатив, започнато два дена пред операцијата, со истовремен слободен внес на бистри течности најдоцна до 12 часа пред операцијата. Операциите се изведоа во комбинирана општа ендотрахејална и епидурална анестезија. За време на операцијата кај сите пациенти користевме механичка тромبوпрофилакса, а хемиската со нискомолекуларен хепарин започна по 8 часа од операцијата согласно стандардизиран протокол. На сите пациенти им беше дадена антибиотска профилакса. По воведување во анестезија кај сите пациенти беше поставен уринарен катетер и назогастрична сонда, која по будење од анестезијата беше извадена.

Испитуваната група пациенти со внес на течности започна во текот на првите 24 часа по операцијата (500 мл. бистри течности - чај и вода) и продолжи со регуларна диета кон течна и општа исхрана во следните 24-48 часа во зависност од толерантноста кон истата, без претходни знаци за воспоставување на цревната функција.

Кај пациентите од контролната група, по првото испуштање на гасови или првата спонтанa столица се започна со орален внес на течности и постепено преминување кон течна и општа исхрана во зависност од толерантноста кон истата.

Во случај на гадење, повраќање и цревна дистензија пероралниот внес беше намален или прекинат, а назогастричната сонда беше повторно поставена при две последователни епизоди на повраќање во отсуство на знаци на перисталтика.

Кај сите пациенти постоперативно се следеше времето до воспоставување на цревната функција. Истотака се следеа

и евидентираа евентуалните хируршки (дехисценција на анастомозата, интраперитонеален апсцес, инфекција на рана, дехисценција на рана и сл.) и нехируршки компликации (длабока венска тромбоза, цереброваскуларен инсулт, инфаркт на миокард, бронхопневмонија и сл.). Деновите на постоперативен болнички престој и евентуалната реадмисија во болница во првите 30 дена постоперативно истотака беа евидентирани. Сите податоци се внесуваа во протоколот за студијата.

## Резултати

Во испитуваната и контролната група беа вклучени по 29 мажи и 21 жена, со просечна старост од  $60,36 \pm 12,04$  односно  $64,00 \pm 10,15$  години. Покрај полот и возраста, сигнификантна разлика меѓу групите немаше и во однос на локализацијата на туморот и извршената оперативна процедура. Демографските и хируршките карактеристики на пациентите се прикажани во табелата 1.

**Табела 1.** Демографски и хируршки карактеристики на пациентите

	Испитувана група	Контролна група	Статистичка сигнификантност
Пол (м/ж)	29/21	29/21	
Возраст (години)	60,36 (25-79)	64,00 (33-80)	
Локализација на тумор			
Десен колон	19	16	
Трансверзален колон	2	0	
Лев колон	14	9	
Ректум	15	23	
Синхрон карцином	0	2	p>0.05
Тип на операција			
Десна хемиколектомија	19	14	
Проширена десна хемиколектомија	1	2	
Ресекција на трансверзум	1	0	
Лева хемиколекомија	8	4	
Суптотална колектомија	1	5	
Ресекција на ректум	20	25	



Сигнификантна разлика меѓу групите се појави во однос на времето до воспоставување на перисталтика [1,18±0,39 наспроти 2,14±0,53 (p<0,001)], добивање на гасови [1,90±0,65 наспроти 3,34±1,06 (p<0,001)] и добивање на столица [3,24±1,33 наспроти 5,28±1,83 (p<0,001)] (табела 2).

**Табела 2.** Време на воспоставување на цревната функција

	Испитувана група	Конролна група	Статистичка сигнификантност
Перисталтика (ден)	1,18 (1-2)	2,14 (1-3)	
Гасови (ден)	1,90 (1-3)	3,24 (1-5)	p<0,001
Столица (ден)	3,44 (1-8)	4,26 (2-10)	

Во однос на поединечните компликации, бројот на ревизии, летален исход и реадмисија во болница до 30 дена постоперативно немаше сигнификантна разлика меѓу групите (табела 3)

**Табела 3.** Демографски и хируршки карактеристики на пациентите

Хируршки компликации	Испитувана група	Конролна група	Статистичка сигнификантност
Илеус	1	0	
Дехисценција на анастомоза	1	1	
Инфекција на рана	0	3	
Интраперитонеален апсцес	0	1	
Крвавење од улкус	0	1	p>0,05
Нехируршки компликации			
Бронхопневмонија	1	2	
Хепатална инсуфициенција	0	1	
Сепса	0	1	
Ревизија	1	1	
Летален исход	0	1	

Сигнификантна разлика меѓу групите се појави во однос на вкупниот број на компликации (3 наспроти 10 ; p=0,04) и во времетраењето на постоперативниот болнички престој [7,48±2,47 наспроти 9,88±3,66 дена (Z= -6,16 ; p<0,001)]. Резултатите се прикажани во табелата 4.

**Табела 2.** Време на воспоставување на цревната функција

	Испитувана група	Конролна група	Статистичка сигнификантност
Вкупен број на компликации	3	10	p<0,05
Број на постоперативни болнички денови	7,48 (6-23)	9,88 (7-28)	Z=-6,16 p<0,001



## Дискусија

Постоперативната нега е од големо значење за крајниот исход на лекувањето и долгорочната прогноза кај пациентите со колоректален карцином.<sup>1</sup> Досегашните ставови за постоперативен третман се доста ригидни и се темелат на два главни принципа: постоперативна декомпресија со назогастична сонда и комплетна рестрикција на перорален внес на течности и храна. Современите податоци од студиите и мета-анализите одат во прилог на тоа дека без назогастична сонда постоперативно се добиваат подобри резултати, скратувајќи го траењето на постоперативниот илеус и болнички престој, без при тоа да се зголеми бројот на компликациите (пулмонални, дехисценција на анастомоза, дехисценција и инфекција на рана).<sup>5,6,11</sup> Хирурушката доктрина се однесува и на начинот и тајмингот на постоперативниот перорален внес на течности и храна.<sup>19</sup> Еден од ставовите е комплетна рестрикција на внес на течности и храна сè до појава на гасови и прво празнење.<sup>19, 20</sup> Поновите студии во склоп, а и независно од ERAS (Enhancement Recovery After Surgery - Подобрено закрепнување по операција) програмата покажуваат добра толеранција на раниот перорален внес на течности и храна, нивно ефикасно искористување кај пациентите постоперативно, со истовремено скратување на постоперативниот болнички престој и бројот на постоперативните компликации.<sup>7-10, 12, 17</sup> Раната постоперативна исхрана овозможува подобрување на нутрициониот постоперативен статус на пациентот со задоволителен енергетски и протеински внес и забрзано воспоставување на цревна функција.<sup>2-4, 16-18, 21-25</sup> Има значајна улога во намалување на негативните влијанија на метаболичкиот одговор на стрес, добра регулација на постоперативната гликемија и периферната нетолерантност кон инсулинот, регулирање на азотниот баланс, депозиција на колаген на ниво на анастомоза и го забрзува воспоставувањето на физиолошките функции на тенкото црево (моторна, ресорптивна, синтетичка и функцијата на бариера).<sup>23-30</sup> Сето ова води кон побрзо зараснување на анастомозата и опера-

тивната рана. Раната перорална исхрана ја намалува патогената бактериска колонизација на гастроинтестиналниот тракт и транслокација на токсини и патогената бактериска флора преку мукозната бариера, со што се намалува ризикот од инфекција.<sup>12, 16-18, 23, 26</sup> Оптимизирањето на болничкиот престој има значајно влијание за понатамошната онколошка терапија, скратувајќи го периодот од оперативниот до онколошкиот третман.<sup>7, 12-15, 21, 23, 31</sup> Позитивниот психолошки момент од воведување на рана постоперативна исхрана на пациентите им дава чувство на сигурност за поволен тек на постоперативното закрепнување и ги мотивира во понатамошното справување со состојбата.<sup>2, 22, 32</sup> Започнатата рана перорална исхрана, независно од постоењето на објективни знаци за повлекување на постоперативниот илеус, кај испитуваната група се покажа за безбедна и ефикасна. Сигнификантно го забрза возобновувањето на цревната функција со истовремено намалување на вкупниот пероперативен морбидитет и болнички престој, во согласност со резултатите и од цитираниите студии.<sup>2, 3, 7, 9, 15, 17, 20</sup>

## Заклучок

Раната перорална исхрана при елективна колоректална операција е безбедна и го забрзува постоперативното закрепнување. Значајно го намалува времето до нормализирање на цревната функција, го намалува вкупниот број на компликации и го скратува болничкиот престој.

## Референци:

1. Haggard A F, Robin P, Boushey P R. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. Clin Colon Rectal Surg 2009;22(4):191-197
2. Dag A, Colak T, Turkmenoglu O, Gundogdu R, Aydin S. A randomized controlled trial evaluating early versus traditional oral feeding after colorectal surgery. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(12):2001-2005

3. Bauer P V. The evidence against prophylactic nasogastric intubation and oral restriction. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26(3):182-185
4. Abraham N, Albayati S. Enhanced recovery after surgery programs hasten recovery after colorectal resections *World J Gastrointest Surg* 2011;3(1):1-6
5. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18 3:CD 004929
6. Lei W, Zhao GP, Cheng Z, Li K, Zhou ZG. Gastrointestinal decompression after excision and anastomosis of lower digestive tract. *World J Gastroenterol* 2004;10(13):1998-2001
7. Da Fonesca L M, Proferta da Luz M M, Lacerda-Filho A, Correia M I, Gomes da Silva R. A simplified rehabilitation program for patients undergoing elective colonic surgery - randomized controlled clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:609-616
8. Varadhan K K, Neal K R, Dejong C H, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2010;29:434-440
9. Gianoti L, Nespoli L, Torselli L, Panelli M, Nespoli A. Safety, feasibility and tolerance of early oral feeding after colorectal resection outside an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(6):757-753
10. Vlug M S, Bartels S A, Wind J, Ubbink D T, Hollmann M W, Bemelman W A. Which fast track elements predict early recovery after colon cancer surgery?. *Colorectal Dis* 2012;14(8):1001-8
11. Macarone Palmieri R, Amodio P M, Rizzelo M, Goglia A, Piciollo M, Piccioni E, Gugliemelli P, Rubino F. Does the nasogastric tube has a role in elective colo-rectal surgery?. *G Chir.* 2012;33(3):58-61
12. Yin X, Zhao Y, Zhu X. Comparison of fast track protocol and standard care in patients undergoing elective open colorectal resection: a meta-analysis update. *Appl Nurs Res* 2014;27(4):20-26
13. Maessen J M, Hoff C, Jottard K, Kessels A G, Bremers A J, Havenga K, Oostenbroek R J, von Meyenfeldt M F, Dejong C H. To eat or not to eat: facilitating early oral intake after elective colonic surgery in Netherlands. *Clin Nutr* 2009;28(1):29-33
14. Pragatheeswarane M, Muthukumarassamy R, Kadambari D. Early oral feeding vs. traditional feeding in patients undergoing elective open bowel surgery - a randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1017-1023
15. Yang D J, He W L, Wang L, Xu J B, Peng J J, Wu H, Song W, Zhang C H, He Y L. Effect of postoperative early enteral nutrition on the recovery of humoral immune function in patients with colorectal carcinoma undergoing elective resection. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2013;16(11):1051-4
16. Fuji T, Morita H, Sutoh T, Yajima R, Yamaguchi S, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Benefit of Oral Feeding as Early as One Day After Elective Surgery for Colorectal Cancer: Oral Feeding on First Versus Second Postoperative Day. *Int Surg* 2014;99:211-215
17. Zhuang C L, Ye X Z, Zhang C J, Dong Q T, Chen B C, Yu Z. Early versus Traditional Postoperative Oral Feeding in Patients Undergoing Elective Colorectal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Dig Surg* 2013;30:225-232
18. Wang Z H, Zhong B, Xiang J Y, Zhou Y B, Wang D S. Effect of early oral enteral nutrition on clinical outcomes after colorectal cancer surgery. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2013;16(8):735-8
19. Hasenberg T, Langle F, Ullah S, Reibenwein B, Schindler K, Post S, Spies C, et al. Current perioperative practice in rectal surgery in Austria and Germany. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:855-63
20. Lewis S J, Eger M, Sylvester P A, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery:

- systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323:1-5
21. Lohsiriwat V. Impact of an enhanced recovery program on colorectal cancer surgery. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(8):3825-8
  22. Schilder J.M, Hurteau J A, Look K Y, Moore D H, Raff G, Stehman F B, et al. A prospective controlled trial of early postoperative oral intake following major abdominal gynecologic surgery. *Gynecol Oncol* 1997;67:235-40
  23. Wang D, Zhong B, Zhao P, Liu X, Zhou Y. A randomized control study of early enteral nutrition after colorectal cancer operation. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2014;17(10):977-80
  24. Nygren J, Thacker J, Carli F, Soop M, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2013;37:285-305
  25. Gustaffson U O, Scott M J, Schwenk W, Demartines N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2013;37:259-284
  26. Wang G, Jiang Z W, Xu J, Gong J F, Bao Y, Xie L F, Li J S. Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: a randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2011;17(5):671-676
  27. Silk D B A, Gow N M. Postoperative starvation after gastrointestinal surgery. *British Medical Journal* 2001;323:761-2
  28. Demetriades H, Botsios D, Kazantzidou D, Sakkas I, Tsalis K, Manos K, et al. Effect of early postoperative enteral feeding on the healing of colonic anastomosis in rats. *Eur Surg Res* 1999;31:57-63
  29. Correia M I, da Silva R G. The impact of early nutrition on metabolic response and postoperative ileus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:577-583
  30. De Aguilar-Nascimento J E, Goelzer J. Early feeding after intestinal anastomoses: risks or benefits?. *Rev Assoc Med Bras* 2002;48:348-352
  31. Pelissier E, Monek O, Cuche F. Reducing the hospital stay after colorectal resection. *Ann Chir* 2005;130:608-612
  32. Seenu V, Goel A K. Early oral feeding after elective colorectal surgery: is it safe?. *Trop Gastroenterol*. 1995;16(4):72-3

## КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

## УЛОГАТА НА ПРОБИОТИКОТ „ДИАСТОП ПРОБИО“ ВО ПРЕВЕНЦИЈА НА КОЛОНИЗАЦИЈА И ИНФЕКЦИЈА СО CLOSTRIDIUM DIFFICILE КАЈ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Елена Трајковска-Докиќ<sup>1</sup>, Кирил Михајлов<sup>1</sup>, Каќа Поповска<sup>1</sup>, Гордана Мирчевска<sup>1</sup>, Андријан Карталов<sup>2</sup>, Билјана Кузмановска<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт за микробиологија и паразитологија, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

<sup>2</sup> Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија и реанимација, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

### Извадок

**Цитирање:** Трајковска-Докиќ Е, Михајлов К, Поповска К, Мирчевска Г, Карталов А, Кузмановска Б. Улогата на пробиотикот „Диастоп пробио“ во превенција на колонизација и инфекција со *Clostridium difficile* кај хоспитализирани пациенти. Арх Ј Здравје 2018; 10 (1); 12-18

**Клучни зборови:** *Clostridium difficile*, пробиотик, хоспитализирани пациенти

**\*Кореспонденција:** проф. д-р Елена Трајковска-Докиќ, Институт за микробиологија и паразитологија, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија, E-mail: elenatdokic@gmail.com

**Примено:** 27-дек-2017; **Ревидирано:** 20-мар-2018; **Прифатено:** 30-апр-2018; **Објавено:** 30-мај-2018

**Печатарски права:** © 2018 2018 Елена Трајковска-Докиќ. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на некалцизирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автори и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Механизмите за адаптација со кои располагаат микроорганизмите од цревниот микробиом го одредуваат нивното квалитативно и квантитативно присуство. Еден од најзначајните фактори кои значајно го нарушуваат цревниот микробиом, овозможувајќи им на условно патогените бактерии да предизвикаат инфекции, е употребата на антибиотиците во терапија на голем број инфекции. Токму таква е инфекцијата која ја предизвикува *C. difficile*. Целта на нашата студија беше да се испита дали пробиотикот „Диастоп пробио“ може да ја превенира колонизацијата и инфекцијата со *C. difficile* кај хоспитализирани пациенти. Материјал и методи: Во студијата беа вклучени вкупно 32 пациенти, кои беа третирани истовремено со два од наведените антибиотици: Ceftriaxon, Clindamycin, Ciprofloxacin, Imipenem, Meropenem и Amikacin. Шеснаесет пациенти ја сочинуваа групата на испитаници, кои го примаа и пробиотикот „Диастоп пробио“, а другите 16 пациенти од контролната група не добиваа пробиотик. Од сите пациенти беа добивани по два примерока за детекција на колонизација или инфекција со *C. difficile*, со класични микробиолошки техники. Истовремено беше проценувана и квалитативната застапеност на нормалната цревна флора. Резултати: Кај пациентите од групата испитаници, процентот на детектираните токсични соеви на *C. difficile* беше 3 пати повисок во однос на пациентите од контролната група ( $p < 0.05$ ). Истовремено кај пациентите кои примаа пробиотик беше забележан сигнификантно помал процент на дисбаланс во нормалната цревна флора ( $p < 0.05$ ). Кај сите пациенти кои не примаа пробиотик нормалната цревна флора беше редуцирана или потполно отсутна, а 43,75% од нив беа носители на патогени микроорганизми: *P. aeruginosa*, *VRE*, *ESBL+ E. coli* и *Candida albicans*. Заклучок: Третирањето на хоспитализираните пациенти со пробиотикот „Диастоп пробио“, како дополнување на нивната антибиотска терапија, придонесува за значајно намалување на дисбалансот во цревната флора, кој е важен предуслов за колонизација со *C. difficile*, значајно намалување на фреквенцијата на инфекцијата со *C. difficile*, што резултира со намален ризик за развивање на некоја од можните живото загрозувачки компликации. Ординирањето на испитуваниот пробиотик истовремено со спроведување на антибиотската терапија кај хоспитализираните пациенти би го спречило населувањето на нивниот дигестивен тракт со значајни микроорганизми, за кои е познато дека предизвикуваат интрахоспитални инфекции.

### CLINICAL SCIENCE

## THE ROLE OF PROBIOTIC “DIASTOP PROBIO” IN PREVENTION OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLONIZATION AND INFECTION IN HOSPITALIZED PATIENTS

Elena Trajkovska-Dokic<sup>1</sup>, Kiril Mihajlov<sup>1</sup>, Katja Popovska<sup>1</sup>, Gordana Mirchevska<sup>1</sup>, Andrijan Kartalov<sup>2</sup>, Biljana Kuzmanovska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ph1Institute of Microbiology and Parasitology, Medical Faculty, University Sts Ciril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>2</sup> University Clinic for traumatic injuries, orthopedics, anesthesia and reanimation, Medical Faculty, University Sts Ciril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

### Abstract

**Citation:** Trajkovska-Dokic E, Mihajlov K, Popovska K, Mirchevska G, Kartalov A, Kuzmanovska B. The role of probiotic “Diastop probio” in prevention of *Clostridium difficile* colonization and infection in hospitalized patients. Arch Pub Health 2018; 10 (1); 12-18

**Key words:** *Clostridium difficile*, probiotic, hospitalized patients

**\*Correspondence:** prof. d-r Elena Trajkovska-Dokic, Institute of Microbiology and Parasitology, Medical Faculty, University Sts Ciril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: elenatdokic@gmail.com

**Received:** 27-Dec-2017; **Revised:** 20-Mar-2018; **Accepted:** 30-Apr-2018; **Published:** 30-May-2018

**Copyright:** © 2018, Elena Trajkovska-Dokic. 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

Mechanisms for adaptation of microbes from the intestinal microbiome determine their quantitative and qualitative presence in the intestinal tract. One of the most important disturbing factors of the intestinal microbiome, which enable opportunistic bacteria of the gut to reveal their pathogenic properties and cause infections is the antibiotic treatment of infections with different locations. *Clostridium difficile* infection is a typical example of this kind. The aim of our study was to investigate the possibility of the probiotic “Diastop probio” in preventing colonization and infection of intestine with *Clostridium difficile*, in hospitalized patients. Material and methods: A total of 32 patients who were treated with any two of the following antibiotics: Ampicillin, Ceftriaxon, Clindamycin, Ciprofloxacin, Imipenem, Meropenem, Amikacin, were included in the study. Sixteen patients represented the respondent group that received the probiotic “Diastop probio” simultaneously with their antibiotic treatment and the other 16 patients represented the control group who were treated with antibiotics only. Two specimens from each patient were obtained for detection of *C. difficile* colonization or infection with classical microbiological methods. Qualitative presence of normal intestinal flora was simultaneously analyzed. Results: The percentage of toxigenic *C. difficile* strains was three times higher in the respondent group of patients than in the control group of patients ( $p < 0.05$ ). A significantly lower percentage of disbalance in the normal intestinal flora was registered in patients receiving probiotic simultaneously with their antibiotic treatment. In all patients who had not received probiotics, the normal intestinal flora was reduced or completely absent and in 43.75% of them other pathogenic microorganisms: *P. aeruginosa*, *VRE*, *ESBL+ E. coli* and *Candida albicans* were detected. Conclusions: The treatment of hospitalised patients with probiotic “Diastop probio” simultaneously with their antimicrobial treatment, contributes to: significant decrease of intestinal flora disturbance, as an important prerequisite for colonization of *C. difficile*, significant decrease of the frequency of *C. difficile* infection, which decreases the risk for development of life-threatening complications. Treatment of hospitalized patients with the examined probiotic simultaneously with their antimicrobial treatment should prevent gut colonization with microorganisms, known as causes of hospital infections.



## Вовед

Од средината на дваесеттиот век континуирано се зголемува бројот на животоспасувачките медицински новини. Антимикробните агенси, вакцините, чистата вода за пиење, здравата, сигурна и квалитетна храна, средствата и постапките за дезинфекција и стерилизација, значајно ги подобрија како здравјето на луѓето така и сигурноста на пациентите. Наспроти ова, денес сме сведоци на постојаниот пораст на инциденцијата на инфекциите чии причинители се резистентните бактерии кон голем број антибиотици: метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицин резистентен *Enterococcus* (VRE), Грам-негативни бацили кои лачат бета-лактамази со проширен спектар на делување (ESBL позитивни Грам-негативни бактерии) и карбапенемаза продуцирачки Грам-негативни бактерии. Во последните 5-10 години, кон оваа група на резистентни бактерии се приклучува и *Clostridium difficile* (*C. difficile*).<sup>1,2</sup>

*C. difficile* е анаеробна, спорогена, Грам-позитивна, стапчеста бактерија. Најчесто, таа го наоѓа својот резервоар во дигестивниот тракт на колонизираните и инфилтрираните пациенти во болниците и во институциите каде тие престојуваат долго време (старските домови), на контаминирани површини во нивната околина, на контаминираната медицинска и немедицинска опрема, но исто така и во околината вон болниците: во земјата, дигестивниот тракт на животните и во храната. Заради терморезистенцијата, резистенцијата на исушување и на низа дезинфициенси, спорите на *C. difficile* долго време преживуваат во болничка средина и лесно се пренесуваат по феко-орален пат, навлегувајќи во дигестивниот тракт на пациентите.<sup>3</sup> Се смета дека од 2% до 4% од здравите индивидуи и од 10% до 15% од хоспитализираните пациенти се колонизирани со *C. difficile*, којшто претставува дел од цревниот микробиом. Механизмите за адаптација со кои располагаат микроорганизмите од цревниот микробиом го одредуваат нивното квалитативно и квантитативно присуство во дигестивниот тракт. Меѓутоа, цревниот микробиом е секојдневно изложен на многубројни промени, како од ендегено така и од егзогено потекло. Еден од најзначајните фактори кои значано го нарушуваат цревниот ми-

кробиом овозможувајќи им на условно патогените бактерии да предизвикаат инфекции е употребата на антибиотиците во терапија на голем број инфекции. Токму таква е инфекцијата која ја предизвикува *C. difficile*.<sup>4</sup> По навлегување на спорите на *C. difficile* во дигестивниот тракт, тие герминираат; вегетативните форми пролиферираат и ги излачуваат своите токсини, директно оштетувајќи ја слузницата на дебелото црево и предизвикувајќи антибиотски-асоциран колитис, псевдомембранозен колитис и токсичен мегаколон.<sup>5</sup> Ова особено често се случува кај пациенти кои биле изложени на долготрајно дејство на антибиотска терапија со следните антибиотици: Clindamycin, Ampicillin, Amoxicillin, Cephalosporin (III, IV), Fluoroquinolone. Други ризик-фактори за развиток на инфекција со *C. difficile* (CDI) се: напредната возраст (над 65 години), други коморбидитети, имunosупресија, хемотерапија.<sup>6</sup>

Многу извештаи укажуваат дека хоспитализираните пациенти со CDI бараат дополнителен медицински третман уште 1 до 3 недели. Тоа значи дополнително зголемување на трошоците за 3000-5000 евра за еден пациент во Велика Британија, а за 1 билион долари годишно во САД.<sup>7</sup> Заради постојаното зголемување на процентот на старото население во Европа, како и заради фактот што CDI се развива најчесто кај возрасните пациенти, за очекување е овие трошоци во иднина значително да пораснат, а со тоа дополнително да го оптоварат здравствениот буџет. Во прилог на ова говорат последните податоци од Eurostat (статистичко биро во Европската Унија), според кои бројот на индивидуите над 65 години во Европа до 2050 година ќе се дуплира и од 75,3 милиони во 2010, тој број ќе се искачи на 134,5 милиони.<sup>8</sup>

Според истражувањата кои се спроведени од страна на Европскиот центар за контрола и превенција на заболувањата (ECDC) во периодот 2013-2014 година, а кои се однесуваат на преваленцијата на инфекциите кои се стекнуваат во болниците и употребата на антибиотиците во болниците низ Европа, со 5,4% *C. difficile* е на 7-то место на листата на микроорганизмите кои предизвикуваат болнички инфекции.<sup>9,10</sup> Во споредба со резултатите добиени од истиот вид на истражување спроведено пред само четири години, се забележува дека преваленцијата на CDI

низ европските болници пораснала скоро 3 пати. Според едно наше испитување направено во текот на 2015 година на пациенти кои беа хоспитализирани на 4 интерни и 4 хируршки клиници при клиничкиот кампус „Мајка Тереза“ во Скопје, 12,3% од пациентите биле колонизирани, а 8,4% од пациентите биле инфицирани со *C. difficile*. Земајќи го предвид главниот фактор кој доведува до развојот на CDI (употреба на антибиотици кои предизвикуваат дисбаланс во цревниот микробиом), се наметнува идејата за употреба на корисните бактерии за човековиот организам т.е. пробиотиците за превенирање на гастроинтестиналните нарушувања и компликациите од нив, како што е CDI. Тајната на успехот на пробиотиците како заштита против патогените микроорганизми се нивните антибактериски ефекти.<sup>11</sup> Ефикасниот пробиотик поседува доволно број бактерии кои ги преживуваат дигестивните процеси, ги колонизираат цревата и предизвикуваат корисен локален и системски одговор кај домаќинот.

Целта на нашата студија беше да се испита дали пробиотикот „Диастоп пробио“ може да ја превенира колонизацијата и инфекцијата на цревата со *C. difficile* кај хоспитализирани пациенти на две клиници при Клиничкиот центар „Мајка Тереза“ во Скопје.

## Материјал и методи

Во студијата беа вклучени вкупно 32 пациенти, хоспитализирани на одделите за интензивно лекување при Универзитетската клиниката за неврохирургија и при Универзитетската клиниката за трауматологија, ортопедија, анестезија и реанимација (ТОАРИЛ). Сите пациенти беа оперирани заради некоја од следните дијагнози: Polytraumatismus, Contusio cerebri, Haemorrhagio intraventricularis, Haemathoma subdurale, Tu cerebri. Взраста на пациентите се движеше помеѓу 51 и 72 години. Групата на испитаници ја сочинуваа 16 пациенти, кои 24 часа пред операцијата и во тек на постоперативниот период, покрај третманот со два од наведените антибиотици (Ceftriaxon, Clindamycin, Ciprofloxacin, Imipenem, Meropenem, Amikacin), добиваа и пробиотик „Диастоп пробио“, кој содржи четири вида млечнокиселин-

ски бактерии: *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium BB* и *Lactobacillus delbrueckii*. Шеснаесет пациенти од контролната група во текот на антибиотската терапија не добиваа пробиотик. Од сите 32 пациенти беа добиени по два фекални примерока. Првите примероци беа добивани помеѓу првиот и третиот ден од приемот на пациентите на соодветниот оддел, а вторите примероци беа добивани 7 до 10 дена подоцна.

Лабораториската дијагноза на инфекцијата со *C. difficile* беше заснована на алгоритам составен од два брзи имуноензимски теста.<sup>12</sup> Најнапред, со ензимот глутамат дехидрогеназа беше детектирано присуството на *C. difficile* директно во фекалниот примерок, а потоа со идентификација на токсините А/Б беа диференцирани токсичните соеви на *C. difficile*. Истовремено, фекалните примероци беа засадувани на крвен и Шедлер агар и инкубирани во аеробни и анаеробни услови, соодветно. На овој начин квалитативно беше проценувано присуството, редуцијата или потполното отсуство на нормалната цревна флора кај пациентите.

## Резултати

Кај двајца (12,5%) од вкупно 16 пациенти од групата испитаници, беше детектиран токсичен сој на *C. difficile*, при што едниот сој беше детектиран во двата примерока, а другиот сој беше детектиран само во првиот фекален примерок (табела 1). Кај 1 пациент од истата група беше детектиран нетоксичен сој на *C. difficile* само во првиот фекален примерок. Кај овие 3 пациенти како и кај уште двајца од истата група, нормалната цревна флора беше редуцирана само во првите примероци. Во примероците од останатите 11 пациенти од оваа група, во кои не беше детектиран *C. difficile*, нормалната цревна флора беше присутна во двата примерока (табела 1). Според ова, кај 12,5% од пациентите кои примаа пробиотик беше докажана инфекција со *C. difficile*, а 6,25% од нив беа колонизирани со оваа бактерија. Нормалната цревна флора беше редуцирана кај 31,25% од првите примероци, додека пак во вторите примероци таа беше редуцирана само кај еден пациент, односно беше нормална кај 93,75% од пациентите (табела 1).

**Табела 1.** *C. difficile* инфекција/колонизација и цревна микрофлора кај пациенти кои не примале пробиотик

Реден број на примерок	<i>C. difficile</i>		Цревна флора		<i>C. difficile</i> инфекција		<i>C. difficile</i> колонизација		
	GDH	A/B токсин	Редуцирана	Нормална					
I	+	+	+	31,25%	-	+	12,5%	-	
	+	+	+		-	+		-	
	+	-	+		-	-	-	+ 6,25%	
	-	-	+		-	-	-	-	
	-	-	+		-	-	-	-	
	-	-	-	(+) 11/16 (68,75%)	-	-	-		
II	+	+	+	6,25%	-	-	+	6,25%	-
	-	-	-	-	(+) 11/16 (68,75%)	93,75%	-	-	
	-	-	-	-	(+) 4/16 (25,0%)		-	-	

Четири од шесте (66,6%) пациенти кои примаа пробиотик, кај кои воедно беше детектирано редуцирано присуство на нормалната цревна флора, беа третирани со клиндамицин и цефалоспорин од III генерација, а 2/6 (33,3%) од нив примаа карбапенем со флуорокинолон. Кај останатите 10 пациенти од оваа група нормалната цревна флора беше присутна и покрај нивниот третман со следните комбинации на антибиотици: ванкомицин со флуорокинолон, ванкомицин со карбапенем и флуорокинолон со карбапенем.

Кај вкупно 6 пациенти (37,5%) од контролната група беше детектиран токсичен сој на *C. difficile*. Кај четворица (25,0%) од тие 6 пациенти, токсичен сој на *C. difficile* беше детектиран во двата примерока, а кај двајца (12,5%) токсичен сој на *C. difficile* беше детектиран само во вторите фекални примероци. *C. difficile* не беше детектиран кај 12/16 (75,0%) и кај 10/16 (62,5%) од првите и вторите примероци, соодветно. Кај сите 16 пациенти од контролната група нормалната цревна флора беше редуцирана до комплетно отсутна (табела 2).

**Табела 2.** *C. difficile* инфекција/колонизација и цревна микрофлора кај пациенти кои примале пробиотик

Реден број на примерок	<i>C. difficile</i>		Цревна флора		<i>C. difficile</i> инфекција		
	GDH	A/B токсин	Редуцирана/ Отсутна	Нормална			
I	+	+	+	25,0%	-	+	25,0%
	+	+	+		-	+	
	+	+	+		-	+	
	+	+	+		-	+	
	-	-	(+) 12/16 (75,0%)	-	-		
II	+	+	+	6,25%	-	+	37,5%
	+	+	+		-	+	
	+	+	+		-	+	
	+	+	+		-	+	
	+	+	+	12,5%	-	+	
	+	+	+	-	+		
	-	-	(+) 10/16 (62,5%)	-	-	-	

Дванаесет од 16 пациенти (75,0%) кои не примаа пробиотик, а кај кои истовремено беше детектирано редуцирано присуство или потполно отсуство на нормалната цревна флора, беа третирани со клиндамицин и цефалоспорин од III генерација. Шест од овие дванаесет пациенти беа инфицирани со *C. difficile*. Еден од 16-те пациенти (6,25%) кои не примаа пробиотик и истовремено имаа дизбаланс во нивната цревна флора, примаа карбапенем со флуорокинолон, а останатите 3/16 (18,75%) пациенти од истата група беа третирани со цефалос-

порин од III генерација и флуорокинолон.

Истовремено, во 7 од 16 (43,75%) примероци добиени од пациентите од контролната група, беа изолирани неколку различни видови резистентни бактерии. Имено, кај 2 пациенти беше изолиран ванкомицин резистентен *Enterococcus* (VRE), кај 1 пациент беа изолирани истовремено VRE и *Pseudomonas aeruginosa*, кај 2 пациенти беше изолирана ЕСБЛ + *Escherichia coli*, а кај 2 пациенти беше изолирана *Candida albicans* (табела 3).

**Табела 3.** Изолирани бактерии кај пациентите кои не примале пробиотик и имале дизбаланс во нормалната цревна флора

Патогени микроорганизми	Редуцирана цревна флора	Отсутна цревна флора
	7/16 (43,75%)	
<i>VR Enterococcus</i>	+	
<i>VR Enterococcus</i>	+	
<i>VR Enterococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>	+	
<i>ESBL + E. coli</i>		+
<i>ESBL + E. coli</i>		+
<i>C. albicans</i>		+
<i>C. albicans</i>		+

## Дискусија

Улогата на пробиотиците во превенција на колонизација или инфекција со *C. difficile* сè уште е недоволно испитана. Засега, литературата бележи контрадикторни податоци по ова прашање.<sup>13,14,15</sup> Според статистичката анализа на добиените резултати, докажана е сигнификантна разлика во застапеноста на токсичните соеви на *C. difficile* помеѓу групата испитаници и контролната група ( $p < 0,05$ ). Имено, кај пациентите од контролната група (кои не примаа пробиотик), процентот на детектираните токсични соеви на *C. difficile* беше 3 пати повисок во однос на пациентите од групата испитаници, кои освен антибиотици примаа и пробиотик (37,5% : 12,5%). Кај пациентите кои примаа пробиотик беше детектиран сигнификантно помал процент на дизбаланс во нормалната

цревна флора ( $p < 0,05$ ). Кај сите пациенти кои не примаа пробиотик, нормалната цревна флора беше редуцирана или потполно отсутна. При антибиотскиот третман на пациентите од двете групи со комбинација од третогенерациски цефалоспорин и клиндамицин беше забележана сигнификантна поврзаност со дизбалансот на цревната флора и со појава на инфекција со *C. difficile*, што се совпаѓа со поголем број од податоците во литературата.<sup>16</sup> Користењето на критериумите за диференцијација на инфекција со *C. difficile* според местото и времето на нејзиното појавување,<sup>17</sup> би помогнале во откривање на видот на *C. difficile* инфекцијата. Детекцијата на токсичните соеви на *C. difficile* во двата фекални примерока кај пациентите од групата испитаници, како и детекцијата на нетоксичниот сој на *C. difficile* само во првиот фекален примерок, упатува



на колонизирање/инфицирање на пациентите со *C. difficile* пред да бидат примени на соодветните клиници. Детекцијата на токсични соеви на *C. difficile* кај 12,5% од пациентите од контролната група само во вторите фекални примероци укажува дека тие најверојатно ја стекнале инфекцијата за време на нивниот престој на клиниката каде биле хоспитализирани. Останатите 25% од пациентите во контролната група најверојатно биле инфицирани пред да бидат хоспитализирани на соодветната клиника, затоа што кај нив оваа бактерија беше детектирана помеѓу 1-от и 3-от ден од нивниот прием на соодветната клиника.

Загрижувачки е податокот за присуството на неколку патогени микроорганизми во дигестивниот тракт на 43,75% од пациентите од контролната група. Имено, кај речиси половина од пациентите кои не примаа пробиотик беа детектирани *VRE*, *P. aeruginosa*, *ESBL+ E. coli* и *Candida albicans*. Овој наод е во прилог на сознанијата за компетитивната улога на пробиотиците во одржување на нормалната цревна флора во текот на антибиотската терапија.<sup>18,19</sup> Недостатокот на пробиотикот во услови на антибиотска терапија, го олеснува цревниот дисбаланс и со тоа придонесува тие пациенти да станат резервоари на овие резистентни бактерии кои во последно време сè почесто предизвикуваат интрахоспитални инфекции.

## Заклучок

Појавата на дисбаланс во цревната микрофлора и развитокот на инфекција со *C. difficile* корелира со комбиниран антибиотски третман со третогенерациски цефалоспорини и клиндамицин.

Ординирањето на пробиотикот „Диастоп пробио“ во текот на антибиотската терапија кај хоспитализираните пациенти: значајно го намали процентот на пациентите со дисбаланс во цревната флора, кој е важен предуслов за стекнување на инфекција со *C. Difficile*. Исто така значајно го намали процентот на инфицираните пациенти со *C. difficile*, како предуслов за развиток на одредена компликација од животозагрозувачко

значење (псевдомембранозен колитис, токсичен мегаколон, перфорација на дебелото црево).

Освен спречување на колонизација/инфекција со *C. difficile*, ординирањето на испитуваниот пробиотик како додаток на антибиотскиот третман кај хоспитализираните пациенти, би довело до спречување на населувањето на нивниот дигестивен тракт со значајни микроорганизми, за кои е познато дека предизвикуваат интрахоспитални инфекции, а со тоа би се намалиле морбидитетот и морталитетот кај хоспитализираните пациенти.

## Референци:

1. Vouga M, Greub G. Emerging bacterial pathogens: the past and beyond. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:12-21.
2. U. S. Department of health and human services, Center for disease control and prevention: Antibiotic resistance treats in the United States, 2013.
3. Barbut F, Petit J-C. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:405-10.
4. Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:905-12.
5. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; 330:257-62.
6. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:2-18.
7. Lessa et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372:825-34.
8. Bauer MP, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital based survey. *Lancet* 2011; 377:63-73.
9. Vaishnavi C. Established and potential risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27:289-300.
10. Point Prevalence Survey of Hospital

acquired infections and antibiotic use in European hospitals; ECDC: 2014.

11. Silva M, Jacobus NV, et al. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:121-128.
12. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1053-66.
13. Wilcox MH, Sandoe JA. Probiotics and diarrhoea: data are not widely applicable. *BMJ* 2007; 335:171.
14. Thomas MR, Litin SC, et al. Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhoea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:883-889.
15. Wenus C, Goll R, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr* 2007; (Epub ahead of print, 14 March 2007).
16. Hoegenauer C, Hammer H. F, et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Infect Dis* 1998; 27:702-10.
17. Cohen SH, Gerding DN, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society (IDSA). *Infect Cont Hosp Epidemiol* 2010; 31:431-55.
18. Gorbach SL. Probiotics in gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S2-4.
19. McFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe* 2009; 15:274-80.

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ

## ОДРЕДЕНИ СПЕЦИФИКИ НА АТХЕРЕНТНОСТА КОН ХРОНИЧНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХИПЕРТЕНЗИЈА, ТУБЕРКУЛОЗА И ХИВ/СИДА ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

Марија Кишман Христовска<sup>1</sup>, Моме Спасовски<sup>2</sup><sup>1</sup> *Докторски студии по јавно здравство, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија.*<sup>2</sup> *Институт за социјална медицина, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија.*

### Извадок

**Цитирање:** Кишман Христовска М, Спасовски М. Одредени специфики на атхерентноста кон хронична медикаментозна терапија кај пациентите со хипертензија, туберкулоза и ХИВ/СИДА во Република Македонија. *Арх Ј Здравје* 2018; 10 (1): 19-30

**Клучни зборови:** атхерентност, хронични заболувања, медикаментозен третман, ХИВ/СИДА, туберкулоза, хипертензија

**\*Кореспонденција:** д-р Марија Кишман Христовска, Докторски студии по јавно здравство, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија. E-mail: marija.kishman@gmail.com

**Примено:** 10-фев-2018; **Ревидирано:** 20-апр-2018; **Прифатено:** 30-апр-2018; **Објавено:** 30-мај-2018

**Печатарски права:** © 2018 Марија Кишман Христовска. 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.

Атхерентноста кон медицинскиот третман е клучна алка на меѓупроцесот и исходот во тек на лекувањето. Несоодветното придржување кон терапевтскиот режим може да има големо влијание врз клиничкиот исход на болеста/состојбата. Типично, стапката на атхерентност кон препишаните лекови е околу 50%, а варира од 0% до 100%. Атхерентноста кон хроничната медикаментозна терапија е мулти-димензионален феномен детерминиран од влијанието на взаемниот сооднос на повеќе фактори. Со ова истражување се обидовме да ја испитаме атхерентноста кон хроничниот медикаментозен третман кај пациенти со туберкулоза, хипертензија и ХИВ/СИДА и можниот интерлинк помеѓу статусот на вработеност, статусот на здравствено осигурување и цената на лековите или цената на транспортот на пациентите при преземање на лековите (за пациентите со туберкулоза). Материјал и методи: Применливме истражувања од типот на студија на пресек со спроведување на прашалници со самопо-полнување, и тоа нестандартизиран прашалник (за социо-економски податоци) и стандардизирана скала на Мориски, Грин и Левин (MGL) за атхерентност кон препишаните лекови. Од дистрибуираните повеќе од 5000 прашалници, беа добиени 3464 пополнети прашалници кои беа база за статистичката анализа. Резултати: Резултатите кај пациентите со хипертензија и ХИВ/СИДА индицираат позитивна корелација помеѓу невработеноста и атхерентноста кон лековите и тоа со појава на намалување на атхерентност кон препишаната терапија. Понатаму, кај пациентите со хипертензија кои се без здравствено осигурување, атхерентноста кон препишаната терапија е намалена. Добиените резултати од ова истражување укажуваат дека цената на лековите има улога во атхерентноста кај пациентите со хипертензија, и тоа поврзано на намалена атхерентност во однос на цената на лекот. Кај пациентите во оваа студија со дијагноза ХИВ/СИДА и со примена на овие инструменти не можевме да утврдиме поврзаност помеѓу цената на лековите и атхерентноста кон терапијата. Исто така, кај пациентите со дијагноза туберкулоза не бевме во можност да детерминираме корелирана статистичка сигнификантност помеѓу цената на транспортот до локацијата за преземање на лековите и атхерентноста кон препишаниот медикаментозен режим. Заклучоци: Кај нашите испитаници утврдиме дека невработеноста, немањето здравствено осигурување и цената на лекот корелира со намалување на атхерентноста кон препишаната терапија.

PUBLIC HEALTH

## SOME SPECIFICS OF ADHERENCE TO CHRONIC DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION, TUBERCULOSIS AND HIV/AIDS IN THE REPUBLIC OF MACEDONIA

Marija Kishman Hristovska<sup>1</sup>, Mome Spasovski<sup>2</sup><sup>1</sup> *PhD Studies for public health, Medical Faculty, University Sts Ciril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia.*<sup>2</sup> *Institute for social medicine, Medical Faculty, University Sts Ciril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia.*

### Abstract

**Citation:** Kishman Hristovska M, Spasovski M. Some specifics of adherence to chronic drug therapy in patients with hypertension, tuberculosis and HIV/AIDS in the Republic of Macedonia. *Arch Pub Health* 2018; 10 (1): 19-30 (Macedonian)

**Key words:** adherence, chronic diseases, prescribed drugs, HIV/AIDS, tuberculosis, hypertension

**\*Correspondence:** D-r Marija Kishman Hristovska, PhD Studies for public health, Medical Faculty, University Sts Ciril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: marija.kishman@gmail.com

**Received:** 10-Feb-2018; **Revised:** 20-Apr-2018; **Accepted:** 30-Apr-2018; **Published:** 30-May-2018

**Copyright:** © 2018. Marija Kishman Hristovska. 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

Adherence to treatment is a key link between process and outcome during treatment. Inadequate adherence to the treatment regimen can have a profound impact on the clinical outcome of the disease / condition. Typically, the adherence to prescribed drugs is approximately 50% and varies between 0% and 100%. Adherence to chronic drug therapy is a multidimensional phenomenon determined by the mutual impacting factors. With this research we have attempted to examine the adherence to chronic medication/drug treatment among patients with TB, hypertension and HIV/AIDS and possible interlinks between their employment status, health insurance status and a cost of medicines or cost of transportation to collect medicines. Material and methods: We have conducted a cross-sectional study with commencing self-reporting unstandardized (for socio-economic info) questionnaire and standardized Morisky, Green, and Levine Adherence Scale (MGL). From more than 5000 questionnaires distributed, we have collected 3464 completed questionnaires which provided the basis for statistical analysis. Results: The results inpatients with hypertension and HIV/AIDS indicated positive correlation between unemployment and adherence with a decreased adherence to prescribed therapy. In addition, inpatients with hypertension who were without health insurance, adherence to prescribed medication/drug treatment was reduced. The results obtained indicated that the price of the drug has a role in adherence in patients with hypertension, with links of decreased adherence correlating with the price of medicines. For patients diagnosed with HIV/AIDS in this study we could not establish a connection between the price of medications/drugs and adherence to therapy. Similarly, inpatients with tuberculosis we were unable to determine statistically significant correlation between the cost of transportation to the location where the drugs were taken and adherence to prescribed medication regimen. Conclusions: Unemployment, lack of health insurance and the price of the drug correlated with decreased adherence to the prescribed therapy in our respondents.

## Вовед

Атхерентноста кон медицинскиот третман е клучна алка на меѓупроцесот и исходот во тек на лекувањето. Несоодветното придржување кон терапевтскиот режим може да има големо влијание врз клиничкиот исход на болеста/состојбата. Повеќе од 200 варијабли од 1975 година се испитувани за нивното можно влијание врз атхерентноста, но ниту една од нив не може да се смета за постојан предиктивен фактор, а тука се вклучени и социоекономскиот статус и факторите поврзани со патологијата<sup>1</sup>. Типично, стапката на атхерентност кон препишаните лекови е околу 50%, а варира помеѓу 0% и 100%<sup>2</sup>.

Поради огромниот напредок во терапевтската медицина во тек на последните децении, би помислиле дека има значаен број научни студии кои ја испитуваат природата на неатхерентноста и ефективните стратегии за нејзино надминување. Меѓутоа, ситуацијата е спротивна; малку научни трудови се публикувани на оваа тема<sup>1</sup>.

Неатхерентноста и хроничните болести се поврзани. Придржување кон препорачаниот терапевтски режим е пониска кај пациентите со хронични заболувања отколку кај пациентите со акутни состојби. Кај хроничните состојби, истражувањата покажуваат значаен пад во атхерентноста кратко време по препишувањето на лекот<sup>3</sup>.

Пациентите кои не се придружуваат на терапевтскиот режим имаат поголем морталитет и морбидитет. Исто така, економската загуба е присутна преку намалување на продуктивноста и несоодветно потрошени финансиски ресурси во здравствениот сектор. Предвременото прекинување на одредени терапевтски режими, како на пример антибиотици или антиретровирусна терапија, можат да доведат до развој на резистентни форми на болеста<sup>4</sup>.

Атхерентноста кон хроничната медикаментозна терапија е мултидимензионален феномен детерминиран од взаемниот сооднос на пет сета на фактори. Светската здравствена организација во 2003 година<sup>5,6</sup> го изнесе концептот на овие меѓузависни фактори

образложувајќи за секој од факторите начин на идентификување на нивната појава и можност за нивно надминување во контекст на подобрување на атхерентноста. Петте сета на фактори се: социоекономски фактори, фактори од здравствениот систем и здравствените кадри, фактори поврзани со пациентот, фактори поврзани со заболувањето/состојбата, фактори поврзани со терапијата.

Овој концепт укажа на потребата да се надмине вообичаеното убедување дека пациентите се единствено одговорни за придржување кон нивниот медицински третман, став кој ги отфрла влијанијата на другите фактори врз однесувањето на луѓето и на нивните капацитети да се придржуваат до терапевтскиот режим.

Групата на социоекономски фактори во научната литература не е утврдена како конзинстентен независен детерминирачки фактор на атхерентноста, но во земјите со низок социоекономски статус пациентите може да бидат во позиција да мораат да изберат помеѓу конкурентните финансиски приоритети.

За одредени фактори од оваа група изнесено е дека имаат значаен ефект врз атхерентноста. Тое се: лошиот социоекономски статус, сиромаштијата, неписменоста, ниското ниво на образование, невработеноста, недостатокот на ефективни социјални мрежите за поддршка, нестабилните услови за живот, големото растојание од центрите за лекување, високата цена на превозот, високите трошоците за лекови, промената на ситуациите во животот на пациентите, културните и традиционалните верувања за болеста и лекувањето, како и дисфункциите во семејството<sup>5</sup>.

Целта на трудот беше да се испита влијанието на работниот статус, статусот на здравственото осигурување и цената на лекот/лековите, односно цената на транспортот до местото на преземање на лековите врз атхерентноста кон хроничната медикаментозна терапија против ХИВ/СИДА, ТБЦ и хипертензија кај пациенти во Република Македонија.



## Материјал и методи

Студија на пресек беше спроведена во: Универзитетска клиника за заразни болести и фебрилни состојби – Скопје, Институт за белодробни заболувања и туберкулоза – Скопје, 17 диспанзери за белодробни заболувања и туберкулоза, Специјална болница за белодробни заболувања-Јасеново, ЈЗУ Општа болница Штип - Одделение за белодробни заболувања и туберкулоза-Штип, ЈЗУ Клиничка болница Д-р Трифун Пановски - Одделение за белодробни заболувања и туберкулоза-Битола, ординации на лекари по општа и семејна медицина во примарната здравствена заштита во државата, во временски период од јануари 2013 до октомври 2013 година.

Целна популација беа:

- пациенти активно вклучени на хронична медикаментозна антиретровирусна терапија (АРВ/ХААРТ) со дијагноза Б20 до Б24 според МКБ10, и тоа најмалку еден месец од денот на спроведување на истражувањето,
- пациенти во секундарна и терцијарна здравствена заштита на хронична терапија со антитуберкулозици, а кои се со дијагноза туберкулоза А15 до А19 според МКБ10,
- пациенти на медикаментозен третман против хипертензија со дијагноза I10 според МКБ10 и тоа најмалку еден месец од денот на спроведување на истражувањето.

Во истражувањето ги применивме следниве инструменти:

1. Нестандардизиран прашалник со самоизвестување. Прашалникот содржеше прашања поврзани со социоекономски демографски индикатори, и тоа: пол, возраст, место на живеење, етничка припадност, највисоко завршено училиште/школа, брачна состојба, економски статус, статус на здравствено осигурување. Исто така, во прашалникот имаше и прашања поврзани со атхерентноста кон препишаната хронична медикаментозна терапија.
2. Стандардизиран прашалник-скала

на Мориски, Грини Левин за атхерентност кон медикаментозна терапија (Morisky, Green, and Levine Adherence Scale - MGL)<sup>7</sup>.

При спроведувањето на истражувањето материјалот не содржеше лични идентификациони податоци на испитаниците. Се користеше систем на кодови.

При обработка на добиените податоци заеднички ги анализиравме резултатите за да испитаме дали цената на лекот/лековите кои им се препишани на пациентите за групата испитаници со ХИВ/СИДА и хипертензија, има улога во придржувањето кон хроничната терапија, и тоа со прашањата:

*„Дали во последниите две години не сите земале, или сите земале помалку од лековиите за покачен крвен притисок кои Ви ги преишал лекар, поради цената на илте лекови?“*

односно

*„Дали во последниите две години не сите земале, или сите земале помалку од анти-рејровирусниите лекови кои Ви ги преишал лекар, поради цената на илте лекови?“*

Потоа пристапивме и кон поединечна анализа на добиените резултати за сите три групи на испитаници. Оваа постапка ја применивме бидејќи пациентите со дијагноза хипертензија вклучени на антихипертензивна терапија, плаќаат партиципација во зависност од препишаниот лек доколку се здравствено осигурани, а доколку не се здравствено осигурани ја плаќаат целосната цена на препишаниот лек.

Од заедничката обработка и анализа на одговорите, од групата испитаници беа исклучени испитаниците со дијагноза ТБЦ (вклучени најмалку еден месец на антитуберкулозна терапија) поради централизираното снабдување и дистрибуција на лековите - преку програма на Министерството за здравство и релативно постабилниот континитет и расположивост на лековите без разлика дали пациентите се со или без здравствено осигурување (бидејќи како и за групата на пациенти со ХИВ/СИДА, и оваа програма на Министерството за здравство ги покрива со лекови обете категории пациенти независно од статусот на осигурувањето). Меѓутоа, за оваа група испитаници со

дијагноза на ТБЦ, според примената во целата земја ДОТ стратегија (директно опсервирана терапија) на примена на терапијата, таа се дели на пациентите централизирано, а самиот пациент треба да дојде до здравствената установа за да ја прими/подигне препишаната терапија. Земајќи го предвид можниот економски статус на оваа група пациенти и високата невработеност во земјата, како и дисперзираноста на здравствените институции од каде треба да се земе препишаната терапија, кај пациентите со ТБЦ во нестандардизираниот дел од прашалникот го поставивмеследново прашање:

*„Дали во последниите две години не сѐ земале, или сѐ земале помалку од лековите прејив туберкулоза кои Ви ги прејишал лекар, поради цената на трансјортои од каде требаше да ги земете лековите?“*

Пациентите со коморбидитет - дијагноза на ментална ретардација и психози како и пациентите помлади од 18 години не беа вклучени во истражувањето.

Пациентите доброволно го пополнуваа прашалникот, којшто не содржи лични медицински информации со кои може да се идентификува жив поединец и со тоа не е потребна експлицитна согласност од пациентите.

Беа дистрибуирани повеќе од 5000 прашалници.

## Статистичка анализа

Од добиените резултати од одговорените прашалници формиравме база на податоци која ја внесовме и обработивмесо статистичката програма Statistical Package for the Social Sciences - SPSS 19 for Windows.

За анализа на резултатите се користеа следните статистички методологии:

- Дескриптивна статистика, односно мерки на централна тенденција (просек, медијана) и мерки на отстапување (стандардна девијација) кај квантитативните, односно нумерички варијабли;

- Дистрибуција на квалитативните, односно атрибутивни варијабли;
- За тестирање на значајност на разликите помеѓу одделните анализирани параметри се користеше  $t$  - тест (test for independent samples);
- За одредување на поврзаноста, сооднос на асоцираноста на одредени белези, се користеше  $\chi^2$  тест и Pearsonов коефициент на корелација.

За анализата користени се стандардни статистички методи со прифаќање на сигнификантност за вредности за  $p < 0,05$ , а високо сигнификантно за  $p < 0,01$ .

## Резултати

Во истражувањето со пополнети прашалници учествуваа 3464 испитаници, од кои 3367 со дијагноза хипертензија, а кои се вклучени најмалку еден месец на антихипертензивна терапија; 43 со дијагноза ТБЦ, а кои се вклучени најмалку еден месец на антитуберкулозна терапија и 54 со дијагноза ХИВ вклучени на антиретровирусна терапија.

Од испитуваната полулација, 43,2% се од машки и 55,7% се од женски пол; 1,1% од испитаните пациенти не дале одговор, 56,8% се од градска средина, а 8,3% од испитанците не дале одговор на ова прашање. Во однос на образованието, најголем процент (36,1%) се со средно училиште, 5,37% се без образование и 0,12% се доктори на науки.

Истражувањето покажа дека 954 (27,5%) се вработени, додека пак 1004 (29%) се невработени. Останатите испитаници се пензионери, лица со друг личен приход, лица неспособни за работа и други издржувани лица. Осумнаесет испитаници не дале одговор на ова прашање.

За да се утврди дали има статистички значајни разлики помеѓу вработените и невработените пациенти во поглед на атхерентноста кон лековите спроведен е  $t$ -тест. Во анализата останаа 925 вработени испитаници и 978 невработени испитаници, бидејќи 29 до вработените како и 26 од невработените испитаници немаа валидно пополнета скала на MGL.

**Табела 1.** Работен статус и атхерентност

Работен статус	N	M	SD	t	P
Вработен-а	925	3,4584	2,50878	-5,944	p<0,01
Невработен-а	978	4,1697	2,71201		

M – средна вредност, СД – стандардна девијација

Од табела 1 се гледа дека добиениот t-тест е значаен на ниво p<0,01. Невработените имаат помало ниво на атхерентност, односно помалку се придржуваат до пропишаната терапија. Во поглед на здравственото осигурување повеќето од испитаниците се осигурени (табела2).

**Табела 2.** Здравствено осигурување кај пациентите со хипертензија

Здравствено осигурани	F	%
Да	3313	95,6%
Не	118	3,4%
Недал/а одговор	33	1,0%
Вкупно	3464	100%

За да се испита дали има статистички значајни разлики помеѓу пациентите со здравствено осигурување и оние без здравствено осигурување во поглед на атхерентноста спроведен е t-тест. Од групата пациенти со здравствено осигурување беа исклучени 94 испитаници поради нецелосно пополнета скала MGL. Од истите причини беа исклучени 6 испитаници кои немаат здравствено осигурување.

**Табела 2.1.** Здравствено осигурување и атхерентност

Работен статус	N	M	SD	t	P
Да	3219	3,6216	2,61165	-5,297	p<0,01
Не	112	4,9554	2,84237		

Од табелата 2.1 се гледа дека добиениот t-тест е значаен на ниво p<0,01. Пациентите кои не се здравствено осигурени имаат повисоки скорови на скалата MGL. Тоа укажува дека тие помалку се придржуваат до пропишаната терапија. За да испитаме дали цената на лекот/лековите кои им се препишани на пациентите (група ХИВ/СИДА и хипертензија) има улога во придржувањето кон хроничната терапија, ги анализиравме одговорите добиени на прашањето од применетиот нестандардизиран прашалник со самоизвестување кои се однесуваа на

тоа дали испитаникот во последните две години не земал, или земал помалку од лековите за покачен крвен притисок / антиретровирусни лекови кои Ви ги препишал лекар, поради цената на тие лекови.

Обработени се добиените одговори од двете групи пациенти, и тоа 3367 со дијагноза хипертензија и 54 со дијагноза ХИВ, а од анализата беа исклучени 43 испитаници со дијагноза ТБЦ.

**Табела 3.1.** Цена на лековите и адхерентност кај испитуваните пациенти

Дали во последните две години не сте земале, или сте земале помалку од антиретровирусните лекови//лековите против покачен крвен притисок кои Ви ги препишал лекар, поради цената на тие лекови	N	M	SD	t	P
Да	1247	4,8460	2,78445	20,757	p<0,01
Не	2026	2,9980	2,26099		

Од табелата 3.1 се гледа дека добиениот t-тест е значаен на ниво 0.01. Пациентите кои сметаат дека цената на антиретровирусните лекови е фактор кој влијае врз неземањето лекови имаат повисок скор на скалата MGL, односно имаат по-

ниска адхерентност кон препишаната терапија.

Како цената на лековите влијае врз нивното земање и неземање може да се види од табелата 3.2.

**Табела 3.2.** Цена на лековите и адхерентност, пациенти со хипертензија и ХИВ/СИДА

Дали во последните две години не сте земале, или сте земале помалку од антиретровирусните лекови//лековите против покачен крвен притисок кои Ви ги препишал лекар, поради цената на тие лекови	Хипертензија	ХИВ/СИДА	Вкупно
Да	1277	4	1281
Не	2021	49	2070
Вкупно	3298	53	3351

$\chi^2=21,466$	p<0,01	df = 1
-----------------	--------	--------



Вкупно 1286 испитаници одговориле со „Да“ и 2105 со „Не“. Од оние кои одговориле со „Да“ исклучени се 37 испитаници поради нецелосно пополнета скала MGL и 48 од оние што на наведеното прашање одговориле со „Не“. Резултатите добиени со примена на  $\chi^2$  се сигнификантни.

**Резултати само за пациентите со хипертензија**

Од пациентите со покачен крвен притисок, 921 (27,4%) се вработени, а 958(28,5%) се невработени. Поради некомплетно пополнета скала MGL од групата на вработени испитаници се исклучени 25 лица, а од невработените 21.

**Табела 4.** Работен статус и атхерентност кај пациентите со хипертензија

Работен статус	N	M	SD	t	P
Вработен-а	896	3,5246	2,51775	-6,081	p<0,01
Невработен-а	937	4,2679	2,70678		

Од табела 4 гледаме дека атхерентноста кон терапијата кај пациентите со хипертензија е помала кај невработените.

Тие имаат повисоки скорови на скалата MGL, односно имаат пониска атхерентност кон препишаната терапија.

**Табела 5.** Здравствено осигурување кај пациентите со хипертензија

Здравствено осигурување	F	%
Да	3220	95,6%
Не	114	3,4%
Недал/а одговор	33	1,0%
Вкупно	3367	100%

Поради некомплетно пополнета скала MGL, од пациентите со здравствено осигурување се исклучени 83 лица, а од па-

циентите без здравствено осигурување исклучени се 6.

**Табела 5.1.** Здравствено осигурување кај пациентите со хипертензија и атхерентност

Здравственоосигурување	N	M	SD	T	P
Да	3137	3,6733	2,6174	-5,30885	p<0,01
Не	108	5,037	2,83478		

Од табелата 5.1. се гледа дека кај пациентите со хипертензија кои не се здравст-

вено осигурени поголемо е непридржувањето кон пропишаната терапија.

**Табела 6.** Неземањето лекови поради високата цена кај пациентите со хипертензија

Дали во последните две години не сте земале, или сте земале помалку од лековите за покачен крвен притисок кои Ви ги препишал лекар, поради цената на тие лекови	F	%
Да	1277	37,9%
Не	2021	60,0%
Недал/а одговор	69	2,0%
Вкупно	2267	100%

На прашањето „Дали во последните две години не сте земале, или сте земале помалку од лековите за покачен крвен притисок кои Ви ги препишал лекар, поради цената на тие лекови“, 1277 одговориле со „Да“ и 2021 со „Не“. Од

оние кои одговориле со „Да“ исклучени се 34 испитаници поради нецелосно пополнета скала MGL и 42 од оние што на наведеното прашање одговориле со „Не“.

**Табела 6.1.** Цена на лековите и атхерентноста кај пациентите со хипертензија

Дали во последните две години не сте земале, или сте земале помалку од лековите за покачен крвен притисок кои Ви ги препишал лекар, поради цената на тие лекови	N	M	SD	T	P
Да	1243	4,8568	2,78229	20,46	p<0,01
Не	1979	3,0207	2,26908		

Од табелата 6.1 се гледа дека повисоки скорови на скалата MGL имаат пациентите со хипертензија кои соопштиле дека поради цената на лековите морале да не земаат или да ја редуцираат терапијата.

#### Резултати само за пациентите со ТБЦ

Од пациентите со ТБЦ, 8 (18,6%) се вработени, а 23(53,5%) се невработени. Поради некомплетно пополнета скала MGL, од вработените се исклучени 2 лица, а од невработените 5. И едната и другата група не се разликуваат во поглед на просекот на скоровите добиени на скалата MGL. Тој просек за двете групи изнесува 1,1667.

При статистичката анализа на резултатите кои ги добивме при испитување на можната поврзаност „работен статус и атхерентност“, заклучивме дека статистичкиот t-тест не е оправдано да се користи во оваа ситуација (бидејќи t е речиси нула, а значајноста блиска до 1).

За да се процени односот меѓу работниот статус и атхерентноста направено е спојување на категориите вработени и пензионери во посебна група која ја нарековме „има сопствено примање“.

Нема статистички значајни разлики помеѓу пациентите со сопствени примања и оние без примања во поглед на атхерентноста, што може да се види од резултатите во табела 7.

**Табела 7.** Пациенти со и без сопствени примања и атхерентност

Работен статус	N	M	SD	T	P
Има сопствено примање (Вработени и пензионери)	11	1,1818	0,60302	0,059	p>0,05
Нема сопствено примање - невработен/а	18	1,1667	0,70711		

**Табела 8.** Здравствено осигурување кај пациентите со ТБЦ

Здравствено осигурување	F	%
Да	41	95,3%
Не	2	4,7%
Вкупно	43	100%

Од табелата 8 се гледа дека само два испитаника соопштиле дека не се здравствено осигурени. Поради малиот примерок испитаници во оваа група на пациенти не спроведовме понатамош-

на статистичка анализа за испитување на можната меѓузависност на статусот на здравствено осигурување и атхерентноста кон препишаната терапија.

**Табела 9.** Цена на транспортот за земање на лековите и атхерентност кај пациентите со ТБЦ

Дали во последните две години не сте земале, или сте земале помалку од лековите против туберкулоза кои Ви ги препишал лекар, поради цената на транспортот од каде требаше да ги земете лековите	F	%
Да	5	11,6%
Не	35	81,4%
Недал/а одговор	3	7,0%
Вкупно	43	100%

Од оние кои одговориле со „Да“ на прашањето „Дали во последните две години не сте земале, или сте земале помалку од лековите против туберкулоза кои Ви ги препишал лекар, поради цената на транспортот од каде требаше да ги земете лековите“. ис-

клучени се 3 испитаника поради нецелосно пополнета скала MGL и 3 од оние што на наведеното прашање одговориле со „Не“.

Замајќи ги предвид валидните прашалници на скалата за атхерентност, само два испитаника соопштиле дека

високата цена на транспортот е причина да не земаат лекови за ТБЦ, а 32 соопштиле дека цената на транспортот е причина за (не)земањето лекови.

Резултати само за пациентите со ХИВ

Од пациентите со ХИВ, 25 (46,3%) се вработени, а 23 (42,6%) се невработени. Поради некомплетно пополнета MGL скала, од вработените се исклучени 2 лица.

**Табела 10.** Работен статус и атхерентност кај пациентите со ХИВ

Работен статус	N	M	SD	T	P
Вработен-а	23	1,4783	0,79026	-2,35339	p<0,05
Невработен-а	1979	3,0207	2,26908		

Од табелата 10 гледаме дека непридржувањето до медикаментозната терапија е поголемо кај невработените пациенти кои се на АРВ терапија.

Во поглед на здравственото осигурување, само двајца пациенти соопштиле дека не се осигурени.

На прашањето „Дали во последните две години не сте земале, или сте земале помалку од антиретровирусните лекови кои Ви ги препишал лекар, поради цената на тие лекови“, вкупно само 4 испитаника одговориле со „Да“. Но, само 2 од овие 4 испитаника воедно одговориле на прашањата од скалата MGL за атхерентност кон медикамен-

тозна терапија. Со тоа за анализата на влијанието на цената на лековите врз атхерентноста кон терапијата не е пресметан  $\chi^2$  тестот, односно не сметаме дека  $\chi^2$  тестот ќе биде веродостоен.

Во однос на статусот на осигурување и атхерентноста, само двајца испитаника со дијагноза ХИВ/СИДА посочиле дека не се здравствено осигурени а притоа одговориле на скалата за атхерентност. Сметавме дека поради малиот број испитаници кои посочиле дека не се здравствено осигурани валидноста на t-тестот не е соодветна и истиот не го спроведовме.

## Дискусија

Највисока невработеност забележана е во групата пациенти со дијагноза туберкулоза и тоа 53,5%, додека, пак, 42,6% од пациентите со дијагноза ХИВ/СИДА се невработени како и 28,5% од пациентите со дијагноза хипертензија не се вработени.

И покрај високото ниво (највисоко од сите испитувани групи пациенти) на невработеност, кај испитуваните пациенти со дијагноза туберкулоза не утврдивме статистичка поврзаност на невработеноста со промени во атхерентноста кон препишаната медикаментозна терапија, односно нема разлики во атхерентноста кај пациентите со дијагноза туберкулоза кои се вработени и кои не се вработени.

Слични резултати се добиени со статистичка анализа на одговорите на пациентите со ХИВ/СИДА поврзани со невработеноста и атхерентноста кон препишаната терапија. При што непридржувањето до медикаментозната терапија статистички сигнификантно е поголемо кај невработените пациенти кои се на АРВ/ХААРТ терапија.

Со ова испитување утврдивме високо сигнификантна статистички значајна корелација помеѓу статусот на вработување и атхерентноста кон препишаната терапија кај пациентите со хипертензија, при што невработеноста е корелирана со намалување на атхерентноста.

Статусот на здравствено осигурување нема статистички потврдена важност во придржувањето кон хроничната медикаментозна терапија кај испитуваните пациен-



ти со дијагноза туберкулоза и ХИВ/СИДА. Ова веројатно се должи на обезбедувањето на лековите за овие две групи хронични заболувања преку програма на Министерството за здравство, финансирана од буџетот на Р.Македонија. Од друга страна, утврдиме статистичка корелација помеѓу осигурувањето и атхерентноста кон медикаментозна терапија кај пациентите со хипертензија, при што пациентите со хипертензија кои не се здравствено осигурани помалку се придржуваат до препишаниот терапевтски режим.

Цената на препишаните лекови се смета за бариера за многу пациенти за пристап кон здравствена заштита која им е потребна. Трошоците поврзани со неатхерентноста се дефинирани како каква било форма на недоволна употреба на лекови поради вклучување на трошоци, тука се вбројува недополнувањето на хроничната терапија, одложување на земање на лекот, земање помали дози и земање помалку дози од препишаниот лек<sup>8</sup>. Идентификуван е финансиски стрес како бариера за придржување кон антиретровирусната терапија, но не само во средини каде ресурсите се ограничени. Непридржување кон препишаните лекови поради нивната цена е вообичаено во земји со ниски приходи, со среден приход и во земји со високи приходи како што е Канада. И покрај универзална здравствена заштита во Канада, во здравствениот осигурителен пакет не се вклучени лековите на рецепт. При тоа во Канада непридржување кон препишаните лекови поради нивната цена се движи приближно 9,6% и е повисоко кај лицата со ниски примања, како и кај лицата кои имаат информација за болест со близок терминален исход<sup>9</sup>.

Речиси половина од ХИВ-инфицираните возрасни лица во Австралија немаат редовни приходи, и покрај високосубвенционирана антиретровирусна терапија и универзална здравствена заштита; 3% од ХИВ-инфицираните лица во Австралија престануваат со антиретровирусна терапија секоја година<sup>10</sup>.

Цената на лекот има улога во атхерентноста, при што пациентите со хипертензија поради висината на цената на препишаниот лек/лекови ја намалуваат неговата употреба.

Кај пациентите со дијагноза ХИВ/СИДА не можевме да утврдиме сигнификантна корелација помеѓу прашањето поврзано со цената на лек/лекот и атхерентноста на овие пациенти кон препишаната терапија. Исто така, кај пациентите со туберкулоза не можевме да утврдиме статистички сигнификантна корелација помеѓу цената на транспортот до локацијата од каде се преземаат лековите. Во обата случаја добиениот  $\chi^2$  не е статистички значаен како и резултатот од т-тестот. Од друга страна, во неодамнешното истражување спроведено во Австралија, 19,6% од пациентите на АРТ/ХААРТ изјавиле дека тешко или многу тешко можат да обезбедат средства потребни за плаќање на административните трошоци во аптеките каде лековите им се издаваат бесплатно, а 5,8% изјавиле дека тешко или многу тешко можат да обезбедат средства за патни трошоци до клиниките каде се издаваат лековите<sup>10</sup>.

Меѓутоа, впечатливи се резултатите кои посочуваат дека пациентите со хипертензија поради финасинска немоќ во последните две години се случувало да не ги земаат или да ги занемарат антихипертензивните лекови кои им се вклучени во терапијата, односно позачестено цената на лековите била причина за неземањето на терапијата.

Во целина, забележавме висока опфатеност со здравствено осигурување во сите три групи на пациенти. Меѓутоа, позитивното влијание на опфатеноста со здравствено осигурување има најмал ефект кај групата испитаници со хипертензија. Дополнително, за испитуваната група на пациенти со дијагноза туберкулоза, обезбедувањето на предвидената терапија преку програмаи централизирана примена на директно опсервирана терапија (ДОТ) најверојатно позитивно корелира со атхерентноста. Централизираното обезбедување на АРТ терапијата кај пациентите со ХИВ/СИДА, веројатно придонесува за добрата атхерентност кон терапијата, со што се потврдува потребата од континуирано обезбедување на лековите преку овие специфични буџетски програми на државата. За потврда на наведените ставови за атхерентноста и цената на лекот, односно цената на транспортот до локацијата на обезбедување на лековите потребни се дополнителни детални испитувања.

## Заклучок

Кај пациентите вклучени во ова истражување, а со дијагноза хипертензија и ХИВ/СИДА невработеноста корелира со намалување на атхерентноста кон препишаната терапија. Исто така, утврдивме дека пациентите со хипертензија кои не се здравствено осигурани помалку се придржуваат до препишаниот терапевтски режим.

Цената на лекот има улога во атхерентноста, при што пациентите со хипертензија поради висината на цената на препишаниот лек/лекови ја намалуваат неговата употреба.

За пациентите со дијагноза ХИВ/СИДА, со ова истражување и применети инструменти, не можевме да утврдиме поврзаност помеѓу цената на лековите и придржувањето до терапијата. Потенцијална закана за одржлив континуитет на терапијата за оваа група пациенти се присутните административно-правни потешкотии во државата за набавка на АРТ/ХААРТ и несигурноста во снабдувањето на овие лекови, при што се зголемува можноста пациентите да бидат во позиција сами да ја купуваат оваа препишана терапија.

Исто така, кај пациентите со туберкулоза не можевме да утврдиме статистички сигнификантна корелација помеѓу цената на транспортот до локацијата од каде се преземаат лековите и придржување до препишаниот медикаментозен режим.

**Благодарност:** *Посебна благодарност до илмиот на Центарот за семејна медицина при Медицински факултет Скопје, илмиот при Кабинето за психо-социјална поддршка на луѓе кои живеат со ХИВ/СИДА и Кабинето за доброволно, доверливо советување, илмирање на ХИВ при Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби – Скопје, илмиот при Институтот за белодробни заболувања и туберкулоза – Скопје, како и до „Посилни Заедно - Работна група за поддршка и самопомош на ЛЖХИВ“, Х.Е.Р.А.*

## Референци:

1. Haynes RB, McKibbin KA, Kanani R. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383–86.
2. Vermeire E, Hearnshaw H, ValRoyen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:331–342.
3. Myers L, Abraham C. Beyond ‘doctor’s orders’. *The Psychologist*. 2005;680–683.
4. Arbuthnott A, Sharpe D. The effect of physician-patient collaboration on patient adherence in non-psychiatric medicine. *Patient Education and Counseling*. 2009;77:60–67.
5. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. Geneva. 2003.
6. Sabate E. WHO Adherence Project: Toward Policies for Action. World Health Organization. Geneva. 2001.
7. Morisky DE, Green LW, Levine DW. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* 1986;24:67–74.
8. (Zheng B, Poulouse A, Fulford M, Holbrook A. A pilot study on cost-related medication nonadherence in Ontario. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2012. Vol 19(2):e239–e247.
9. Persaud N, Lee T, Ahmad H, et al. Protocol for a randomised controlled trial evaluating the effects of providing essential medicines at no charge: the Carefully Selected and Easily Accessible at No Charge Medicines (CLEAN Meds) trial. *BMJ Open* 2017;7:e015686. doi:10.1136/bmjopen-2016-015686
10. (McAllister J, Beardsworth G, Lavie E, MacRae K, Carr A. Financial Stress is Associated with Reduced Treatment Adherence in HIV-infected Adults in a Resource-rich Setting. *HIV Medicine*. 2013;14(2):120–124.

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ

## ВЕРИФИКАЦИЈА НА КВАЛИТАТИВНИ МЕТОДИ СО ТЕСТ ЛЕНТИ ЗА ИСПИТУВАЊЕ НА ДРОГИ КОИ СЕ ЗЛОУПОТРЕБУВААТ ВО УРИНА

Јасна Богданска<sup>1</sup>, Катерина Тошеска-Трајковска<sup>1</sup>, Светлана Цековска<sup>1</sup>, Соња Топузовска<sup>1</sup>, Даница Лабудовиќ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт за медицинска и експериментална биохемија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија*

### Извадок

**Цитирање:** Богданска Ј, Тошеска-Трајковска К, Цековска С, Топузовска С, Лабудовиќ Д. Верификација на квалитативни методи со тест ленти за испитување на дроги кои се злоупотребуваат во урина. *Арх Ј Здравје* 2018; 10 (1): 31-35

**Клучни зборови:** верификација, квалитативен метод, дроги кои се злоупотребуваат, урина

**\*Кореспонденција:** д-р Јасна Богданска, Институт за медицинска и експериментална биохемија, Медицински факултет, Скопје, Република Македонија E-mail: jasbogdanska@gmail.com

**Примено:** 15-дек-2017; **Ревидирано:** 18-мар-2018; **Прифатено:** 30-апр-2018; **Објавено:** 30-мај-2018

**Печатарски права:** © 2018 Јасна Богданска. 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.

Верификацијата на квалитативните методи со брзи тестови за детекција на осум дроги кои се злоупотребуваат во урината (амфетамини, метамфетамини, барбитурати, кокаин, марихуана, 3,4-метилendioкси-метамфетамин, метадон и опиати) беше направена со примена на резултатите од оценката од надворешната контрола на квалитетот, врз основа на протоколот за верификација во нашата лабораторија, кој опфаќа претходно дефинирани критериуми како што се: точноста, сензитивноста и специфичноста на методот. Нашите резултати покажаа дека квалитативниот метод за детекција на дрогите кои се злоупотребуваат во урина ги исполнува претходно дефинираните критериуми во поглед на сензитивноста, специфичноста и точноста за screening потреби. Постои добро совпаѓање на добиените резултати од наша страна со резултатите од надворешната контрола на квалитет. Веродостојноста на методот ги исполни претходно дефинираните критериуми со исклучок на амфетамините и метамфетаминот (слаба, односно никаква). Како заклучок можеме да кажеме дека брзите неинструментални тестови за детекција на дроги кои се злоупотребуваат во урината покажаа задоволителни резултати од верификацијата и ги исполнија критериумите за соодветната планирана намена во согласност со стандардот ISO 15189.

PUBLIC HEALTH

## VERIFICATION OF THE QUALITATIVE METHODS WITH TEST DEVICES FOR DETECTION OF DRUGS OF ABUSE IN URINE

Jasna Bogdanska<sup>1</sup>, Katerina Tosheska-Trajkovska<sup>1</sup>, Svetlana Cekovska<sup>1</sup>, Sonja Topuzovska<sup>1</sup>, Danica Labudovik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Institute for medical and experimental biochemistry, Medical Faculty, University Sts Ciril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia*

### Abstract

**Citation:** Bogdanska J, Tosheska-Trajkovska K, Cekovska S, Topuzovska S, Labudovik D. Verification of the qualitative methods with test devices for detection of drugs of abuse in urine. *Arch Pub Health* 2018; 10 (1): 31-35 (English)

**Key words:** verification, qualitative method, drugs of abuse, urine

**\*Correspondence:** prof. dr Jasna Bogdanska, Institute for medical and experimental biochemistry, Medical Faculty, University Sts Ciril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: jasbogdanska@gmail.com

**Received:** 15-Dec-2017; **Revised:** 18-Mar-2018; **Accepted:** 30-Apr-2018; **Published:** 30-May-2018

**Copyright:** © 2018. Jasna Bogdanska. 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 interest

The verification of the qualitative method with test devices for detection of eight drugs of abuse in urine (amphetamines, methamphetamine, barbiturates, benzoylcegonine, marijuana, 3,4-methylenedioxy-methamphetamine, methadone, and opiates) was done using the assessment results from External Quality Assessment Scheme according to verification protocol in our laboratory, which included predefined performance characteristics such as: accuracy, sensitivity and specificity of the method, as well as for method comparison analysis. Our results have shown that qualitative methods for detection of drugs of abuse in urine have fulfilled the predefined criteria in regard to sensitivity, specificity and accuracy for screening purposes. There was a good agreement between the observed results and assessment results. Reliability of the method has fulfilled the predefined criteria with the exception for amphetamine and methamphetamine (weak and none, respectively). As a conclusion we may say that the rapid non-instrumented test devices for detection of drugs of abuse in urine have shown satisfactory verification results and have fulfilled the criteria for intended purposes according to the ISO 15189 Standard.

## Introduction

Laboratory medicine practice, as a part of the health care system, is regulated by the Law on Health Care of the Republic of Macedonia. The most recent changes of the Law, in regard to Laboratory Medicine, were made in order to provide a better diagnosis while maintaining standard quality credentials, where the standardisation of biochemical laboratories according to ISO 15189 Standard and their mandatory participation in EQAS (External Quality Assessment Scheme) or in External Quality Control (EQC) became obligatory<sup>1</sup>. Towards initial accreditation phase according to ISO 15189 Standard, the verification of the methods is required in order to decide whether or not the method is suitable for intended purposes of the Standard and to eliminate errors in the test results<sup>2,3</sup>. In addition to verification of quantitative tests, verification of the qualitative tests (such as the verification of non-instrumented qualitative method for drugs of abuse in urine) has to be performed before their implementation in the laboratory work<sup>3</sup>. Those methods have only two possible results - "positive" or "negative", and the obtained results have to be confirmed by gas chromatography-mass spectrometry. Performance characteristics and acceptance criteria of these methods are not always detailed and every laboratory has to choose the most suitable verification protocol. Therefore, this study was designed to verify the qualitative method for drugs of abuse in urine according to the requirements of the Standard, using alternative approaches - assessment results from the five-year participation in EQAS (Instand e.V.Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V.)<sup>3,4</sup>.

## Material and methods

The verification protocol of our laboratory, based on the Guidelines for the validation and verification of quantitative and qualitative test methods, comprised reproducibility testing of minimum 10 samples from each category (positive and

negative)<sup>5,6</sup>. The reported and the obtained test results were used for calculation of accuracy, sensitivity and specificity of the method, as well as for the method comparison analysis (agreement between the methods and data-k-coefficient)<sup>7,8</sup> according to predefined performance characteristics. The predefined acceptable criteria for these tests for our laboratory were:

- The obtained data should meet the predefined performance characteristics and the claims of the manufacturer in regard to sensitivity and specificity and the combined sensitivity and specificity should be in total = 170;
- The test should have total accuracy of minimum 80%;
- The agreement between the methods (semi-qualitative method and gas chromatography-mass spectrometry) should be 80% and the value of kappa ( $\kappa$ ) minimum of 0.6-0.798.

For verification of the method, non-instrumented test devices (cassettes or strips) (IVD products) manufactured by Nova, Dima, Human, IND Diagnostic Inc (IND) with CE conformity marking, were used. The devices were stored at room temperature, and used within the expiration date for detection of amphetamine, methamphetamine, barbiturates, benzoylecgonine, 11-nor-delta-9-THC-COOH (marijuana), 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) (ecstasy), methadone, and opiates in the assessment samples. These tests share the common immune-assay based test principle of competitive binding only providing preliminary results that must be confirmed by more specific quantitative methods (e.g. GC/MS)<sup>9</sup>. The external quality assessment specimens were transported and stored at +40°C prior to testing, dissolved in the proper volume of double-distilled water and brought to a room temperature prior to testing. The urine samples were tested in triplicate within specified time limits and the test results were recorded separately as one of two options: negative or positive. The results were reported within the deadline dates, and obtained quantitative assessment results were used for method verification according to the predefined criteria. The sensitivity and specificity,



positive and negative predictive values, accuracy, and the ratio of agreement between the methods were calculated using assessment results as follows:

- Sensitivity (%): Number of true positives/ (Number of true positives + Number of false negatives multiplied with 100);
- Specificity (%): Number of true negatives/ (Number of true negatives + Number of false positives multiplied with 100);
- Positive predictive value (%) (PPV): Number of true positives/ (Number of true positives + Number of false positives multiplied with 100);

according to the following formula:

$$k = \Pr(a) - \frac{\Pr(e)}{1} - \Pr(e)$$

- Negative predictive value (%) (NPV): Number of true negatives/ (Number of true negatives + Number of false negatives multiplied with 100);
- Accuracy (%): (Number of true positives + Number of true negatives) / (Number of true positives + Number of false positives + Number of true negatives + Number of false negatives) multiplied with 100.
- Ratio of (agreement%): Number of agreement between the reported and assessment results/ number of samples multiplied with 100;
- Cohen's kappa coefficient ( $\kappa$ ) (for reliability of the method) was calculated

Where Pr (a) is actual observed agreement and Pr (e) is expected agreement calculated according to the following formula:

$$Expected(Chance)Agreement = \frac{\frac{(cm^1 \times rm^1)}{n} + \frac{(cm^2 \times rm^2)}{n}}{n}$$

Where:

- $cm^1$  represents column 1 marginal;
- $cm^2$  represents column 2 marginal;
- $rm^1$  represents row 1 marginal;
- $rm^2$  represents row 2 marginal;
- n represents the number of observation<sup>8</sup>.

## Results

The performance characteristics of non-instrumented method for drugs of abuse in urine are presented in Table 1. The highest diagnostic sensitivity (100%) was obtained for detection of methamphetamine, benzoylecgonine and MDMA and the lowest for barbiturates (71%).

The obtained diagnostic sensitivity for barbiturates was lower than the pre-defined one, which might be due to the borderline assessment sample concentration. The highest diagnostic specificity was obtained for methadone and opiates (93%) and the lowest for marijuana (78%) (Table 1).

The highest positive predictive value (PPV) (%) was obtained for benzoylecgonine (91%) and the lowest for methamphetamine (67%). Positive predictive values for other tested drugs were between 80% (amphetamines) and 86% (for opiates). Negative predictive values were between 71% (for barbiturates) and 100% (for methamphetamine, benzoylecgonine and MDMA) (Table 1).

The highest overall accuracy was observed for benzoylecgonine (95%) and the lowest for barbiturates (77%) (Table 1).

**Table 1.** Verification of the qualitative method for detection of drugs of abuse in urine

Narcotic drug in urine	Cut-off ng/ml	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Amphetamines	1000	80	91	80	91	87
Methamphetamine	1000	100	89	67	100	91
Barbiturates	300	71	83	83	71	77
Benzoylcegonine	300	100	91	91	100	95
Marijuana (THC)	50	92	78	78	90	83
MDMA	500	100	91	83	100	94
Methadone	300	85	93	85	93	91
Opiates	2000	85	93	86	93	91

Abbreviations: PPV, positive predictive value: NPV, negative predictive value

In order to measure the reliability of the method, the observed agreement and Cohen's kappa ( $\kappa$ ) values were calculated (Table 2). The observed agreement was from 70% (methamphetamine) to 95% (benzoylcegonine and methadone respectively) meaning that 5-30% of the reported data were incorrect. Regarding our predefined criteria the percent of observed agreement was acceptable for screening pur-

poses with the exception for methamphetamine and barbiturates. Nevertheless, this includes the expected agreement, which is the agreement by chance alone ( $P_e$ ) and the agreement beyond chance. Due to the limitation of the simple proportion of agreement, the Cohen's kappa as a measure of agreement between two methods was calculated and the data are presented in Table 2.

**Table 2.** Statistical results of the reliability of qualitative method(s) for drugs of abuse in urine

Narcotic drug in urine	Cut-off ng/ml	% of agreement	$\kappa$ for positive samples*	Level of agreement for positive samples	% of data that are reliable	$\kappa$ for negative samples	Level of agreement for negative samples	% of data that are reliable
Amphetamines	1000	85	0.46	Weak	15-35	1	Almost Perfect	82-100
Methamphetamine	1000	70	0	None	0-4	0	None	0-4
Barbiturates	300	75	0.7	Moderate	35-63	0.5	Weak	15-35
Benzoylcegonine	300	95	0.8	Strong	64-81	0.9	Strong	64-81
Marijuana (THC)	50	80	0.6	Moderate	35-63	0.7	Moderate	35-63
MDMA	500	93	0.9	Strong	64-81	0.7	Moderate	35-63
Methadone	300	95	> 0.9	Almost Perfect	82-100	0.9	Strong	64-81
Opiates	2000	90	0.8	Strong	64-81	0.8	Strong	64-81

\* $\kappa$ – Cohen's kappa coefficient ( $\kappa$ ) (for reliability of the method)

Cohen's kappa for benzoylcegonine, methadone and opiates has shown strong to almost perfect level of agreement for both, positive and negative samples. Although the observed agreement for marijuana was at the acceptable level, Cohen's kappa showed moderate

agreement between the methods, similar to barbiturates. There was no agreement for methamphetamine and only a weak one for amphetamines.

## Discussion

The results obtained for the performance characteristics of the test devices were in agreement with the predefined acceptable criteria for intended purposes (screening) in our laboratory, as well as with those declared by the manufacturers.

The intended use of the tests was for screening purposes meaning that the performance goal for the screening procedure can be a very high sensitivity, which should be confirmed by a gold standard method (gas chromatography-mass spectrometry). Both, percent agreement and kappa have strengths and limitations<sup>10,11</sup>. The percent agreement statistics is easily calculated and directly interpretable. Its key limitation is that it does not take into account the possibility that raters guessed on scores, and may overestimate the true agreement among raters. The kappa takes into account the possibility of guessing, but the assumptions it makes about rater independence and other factors are not well supported, and thus it may lower the estimate of agreement excessively. Low levels of interrater reliability are not acceptable in health care or in clinical research, especially when the results might imply legal procedures. We think that the best advice for laboratories is to calculate both percent agreement and kappa. It will be of a great importance for the beneficiaries to be aware of the limitations of the qualitative methods for drugs of abuse in urine.

## Conclusions

In conclusion, the parameters tested for the verification of the qualitative method for drugs of abuse in urine have fulfilled the predefined acceptance criteria for diagnostic sensitivity and specificity and for accuracy. In regard to reliability, the qualitative methods for drugs of abuse have shown satisfactory results for the screening purposes of the tests with exclusion of methamphetamine. We may conclude that the verification results have fulfilled the predefined criteria and the Standard requirements and can be introduced as screening methods in our laboratory.

## References:

1. Закон за здравствена заштита на Република Македонија. Available at: <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2015/05/Zakon-za-zdravstvena-zashtita-konsolidiran-tekst-2015.10.pdf>. updated on July 14th 2017.
2. ISO/IEC 15189:20 (E). ISRM – Licence for Institute for Medical and Experimental Biochemistry-Medical Faculty, Skopje, No. ML-009; valid till 25.05.2021.
3. ISO. Medical Laboratories- Particular requirements for quality and competence ISO 15189, Geneva: ISO, 2012.
4. EA-3/04. Use of proficiency testing as a tool for accreditation in testing. 2001:1-18.
5. NATA. Guidelines for the validation and verification of quantitative and qualitative test methods. Technical Note 17, 2013.
6. Nordin G. Before defining performance criteria we must agree on what a “quantitative test procedure” is. Clin Chem Lab Med 2015; 53(6): 939-941.
7. Topic E, Nikolac N, Panteghini M, Theodorsson E, Salvano GL, Miler M et al. How to assess the quality of your analytical method? Clin Chem Lab Med 2015; 53(11): 1707-1718.
8. McHugh M. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochem Med 2012, 22(3): 276-282.
9. Guidance for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens. Available at: <https://www.unodc.org/documents/scientific/validation>. Updated on November 2016.
10. Standardized Protocol for Method Validation/Verification. [https://www.aphl.org/mrc/documents/lss\\_2014\\_texas-clia-standardized-method-validation.pdf](https://www.aphl.org/mrc/documents/lss_2014_texas-clia-standardized-method-validation.pdf). Updated November 2016.
11. Viera AJ, Gariett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistics. Fam Med 2005; (37): 5:360-3.

## ЖИВОТНИОТ СТИЛ И КОНТРОЛА НА ХРОНИЧНИТЕ НЕЗАРАЗНИ БОЛЕСТИ

Моме Спасовски<sup>1</sup>, Даниела Чингоска<sup>2</sup>, Петар Пецев<sup>3</sup>, Александра Стаменова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> *Одделение за социјална медицина, Центар за јавно здравје, Охрид, Република Македонија*

<sup>3</sup> *Одделение за социјална медицина, Центар за јавно здравје, Струмица, Република Македонија*

### Извадок

**Цитирање:** Спасовски М, Чингоска Д, Пецев П, Стаменова А. Животниот стил и контрола на хроничните незаразни болести. *Арх Ј Здравје* 2018; 10 (1): 36-45

**Клучни зборови:** хронични незаразни болести, ризик-фактори, морбидитет, mortalитет, евалуација, стил на живот

**\*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:** 28-фев-2018; **Ревидирано:** 27-апр-2018; **Прифатено:** 15-мај-2018; **Објавено:** 15-јуни-2018

**Печатарски права:** © 2018 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 оригиналните автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Хроничните незаразни болести се болести на современиот живот и водечка причина за морбидитет и mortalитет во светот и во Република Македонија. Комплексноста на нивната појава честопати поврзана со мултифакторска етиологија и стилот на живот има значајно влијание врз нивната превенција, барајќи широка интерсекторска соработка. Целта на трудот е да се прикаже состојбата со малигни неоплазми, кардиоваскуларни заболувања и дијабет во Р.Македонија и нивната поврзаност со животниот стил. Направена е компарација на состојбата со mortalитетот од кардиоваскуларни и малигни неоплазми и преваленција на дијабет соопие во Хрватска, Словенија и Франција. Користени се податоци за морбидитет и mortalитет за малигни неоплазми, кардиоваскуларни заболувања (КВБ) и дијабет од извештаите за здравствената состојба на населението во РМ, од Регистерот на хронични незаразни болести, како и годишните извештаи за здравје на населението во Р.Македонија 2014 и 2015 и HFAбазата на податоци на Светската здравствена организација. Податоците се статистички обработени и прикажани се табеларно и графички. Применет е аналитичко-дескриптивен метод во прикажување на резултатите. Резултатите покажуваат дека во Р Македонија mortalитетот од кардиоваскуларни болести е 545 на 100.000 жители во 2014, а 180,4 на 100.000 жители од малигни неоплазми. Преваленцијата на тип 2 дијабет за 2013 година изразена преку стапка на 100.000 жители е 2386,3. Во РМ податоците покажуваат континуиран пад на болничкиот морбидитет како од кардиоваскуларни болести така и од малигни неоплазми, додека амбулантно - поликлиничкиот морбидитет е во постојан пораст. Франција покажува најниска стапка на mortalитет од КВБ и малигни неоплазми. Преку анализа на ризик-факторите во појавата на хроничните незаразни болести се констатира висок степен на несоодветен стил на живот на популацијата во Р. Македонија, пред сè во младата возраст.

### PUBLIC HEALTH

## LIFESTYLE RISK FACTORS AND CONTROL OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES

Mome Spasovski<sup>1</sup>, Daniela Chingoska<sup>2</sup>, Petar Pecev<sup>3</sup>, Aleksandra Stamenova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Institute of social medicine, Medical Faculty, University Sts Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia*

<sup>2</sup> *Department for social medicine, Center for public health, Ohrid, Republic of Macedonia*

<sup>3</sup> *Department for social medicine, Center for public health, Strumica, Republic of Macedonia*

### Abstract

**Citation:** Spasovski M, Chingoska D, Pecev P, Stamenova Aa B, Orovcane N. Lifestyle risk factors and control of chronic non-communicable diseases. *Arch Pub Health* 2018; 10 (1): 36-45 (Macedonian)

**Key words:** chronic non-communicable diseases, risk factors, morbidity, mortality, evaluation, lifestyle

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

**Received:** 28-Feb-2018; **Revised:** 27-Apr-2018; **Accepted:** 15-May-2018; **Published:** 15-Jun-2018

**Copyright:** © 2018. 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 interest

Non-communicable diseases, also known as modern-life diseases, are the leading cause of morbidity and mortality in the world and in the Republic of Macedonia. The complexity of their occurrence, often associated with multifactorial etiology and lifestyle risk factors, has a significant impact on preventive interventions, requiring broad intersectoral cooperation. The aim of the paper is to present the current situation and burden of malignant neoplasms, cardiovascular diseases and diabetes in the Republic of Macedonia, associated with unhealthy lifestyle. Comparison between the mortality data for cardiovascular and malignant neoplasms and the prevalence of diabetes with data for Croatia, Slovenia and France was made. Data on morbidity and mortality for malignant neoplasms, cardiovascular diseases and diabetes was obtained from the reports on the health status of the population in the Republic of Macedonia, from the Register of chronic non-communicable diseases, as well as from the annual health reports for the population in R. Macedonia 2014 and 2015 and HFA database of the World Health Organization. The results are statistically analyzed, tabulated and graphically presented using an analytical-descriptive method. The data shows that in R. Macedonia the mortality rate from cardiovascular diseases is 545 per 100,000 inhabitants in 2014, and 180.4 per 100,000 inhabitants of malignant neoplasms. The prevalence of type 2 diabetes for 2013 expressed at the rate of 100,000 inhabitants is 2386.3. In R. Macedonia the data shows a continuous decline in hospital morbidity, both of cardiovascular diseases and malignant neoplasms, while ambulatory - polyclinic morbidity is on a steady increase. France shows the lowest rate of CVD mortality and malignant neoplasms. By analyzing the risk factors of chronic non-communicable diseases, we have noticed that a high percentage of the population in R. Macedonia has unhealthy lifestyle, especially the young population.



## Вовед

Најголемото оптоварување со болести како во Македонија така и во Европа произлегува од хроничните незаразни болести (ХНБ) или 80,6% од случаите на предвремена смртност во 2016 година<sup>1</sup>.

Појавата на ХНБ е поврзана со заеднички ризик-фактори, детерминанти и можности за интервенција. ХНБ имаат мултифакторска етиологија и се резултат на комплексни интеракции помеѓу индивидуите и нивната околина. Индивидуалните карактеристики (како пол, етничка припадност, генетска предиспозиција) и здравствено-протективните фактори (како што е емотивната стабилност), заедно со социјалните, економските и детерминантите на животната средина (како што се образованието, приходот, животните и работните услови) ги определуваат разликите во изложеноста и чувствителноста на индивидуите на состојбите што може да го загорзат здравјето.

Оттука станува јасно дека интеракциите помеѓу генетиката и средината играат огромна улога во здравјето на луѓето. Клучни ризик-фактори во појавата на ХНБ се: употреба на алкохол, употреба на тутун, висок крвен притисок, висок ВМГ, висок холестерол, висока гликемија, намалена употреба на свежо овошје и зеленчук и физичка неактивност<sup>2</sup>.

Водечка причина за смрт во Р. Македонија и во светот веќе подолго се кардиоваскуларните болести, според МКБ-10 (Шифра I00 - I99), со учество во морталитетот со 57,2%, а веднаш по нив следат малигните неоплазми (C00 - D48) со 18,9%<sup>3</sup>. Ова зборува дека 8 од 10 смртни случаи се резултат од една од овие болести.

Со оглед на растот на ХНБ, се зголемуваат и економските и социјални трошоци со што ХНБ влијаат врз економијата, здравствениот систем, домаќинството и индивидуите, предизвикувајќи предвремена смртност, сиромаштија, социјална нееднаквост

и намалена продуктивност на заедниците<sup>4</sup>.

Оттука е и важноста за проценка на состојбата со хроничните незаразни болести и факторите кои влијаат за нивно појавување.

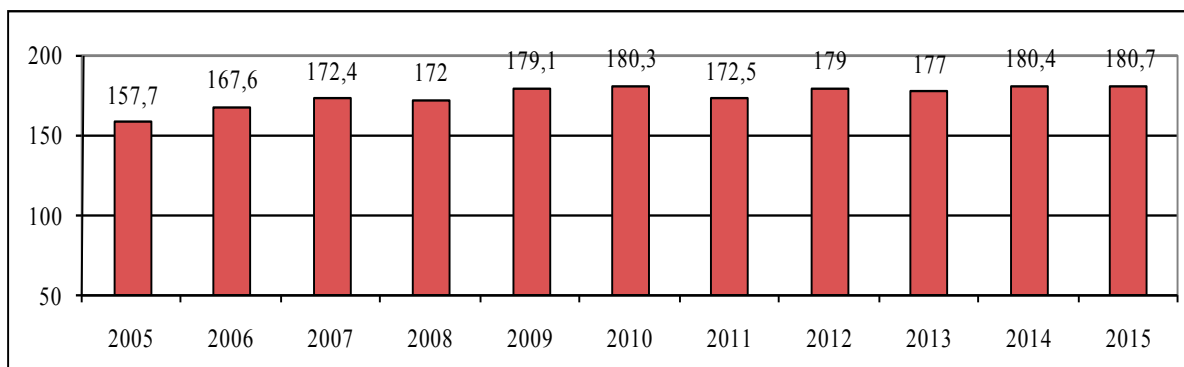
Целта на трудот е да се направи приказ на кардиоваскуларните заболувања, малигните неоплазми и дијабетот како групи на ХНБ одделно, со анализа на амбулантно-поликлиничкиот и болнички морбидитет и морталитет, како и на ризик-факторите кои влијаат на нивниот развој.

## Материјал и методи

Користени се податоци за морбидитетот и морталитетот за малигни неоплазми, кардиоваскуларни заболувања и дијабет од извештаите за здравствената состојба на населението во РМ, од Регистерот на хронични незаразни болести, како и годишните извештаи за здравје на населението во Р.Македонија 2014 и 2015 и СЗО (НФА –за периодот од 2000-2015). Статистичките податоци за морбидитет и морталитет во Р.Македонија, достапни од СЗО, се споредени со податоците во Р.Хрватска, Р.Словенија и Франција. Податоците се статистички обработени и прикажани се табеларно и графички. Применет е аналитичко-дескриптивен метод во прикажување на резултатите.

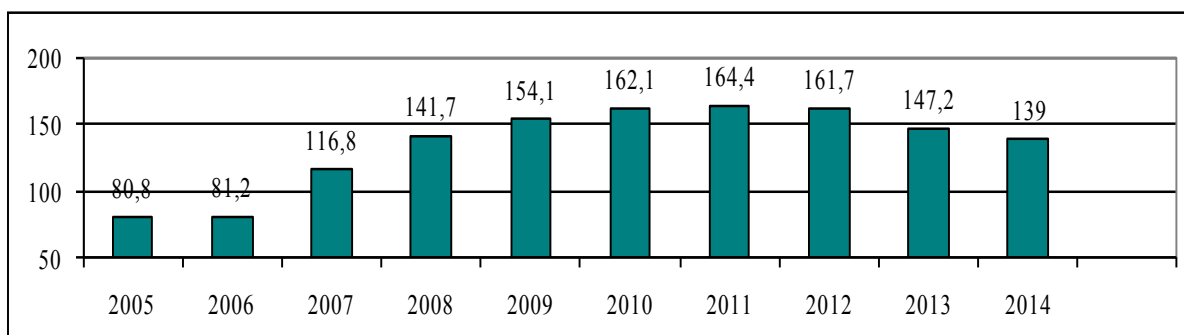
## Резултати

Во Македонија после болестите на циркулаторниот систем, малигните неоплазми се втората најчеста причина за смрт. Во периодот 2005 до 2014 година стапката на морталитет се движи од 157,7 на 100.000 население во 2005 до 180,4 на 100.000 население во 2014 година<sup>5</sup>.



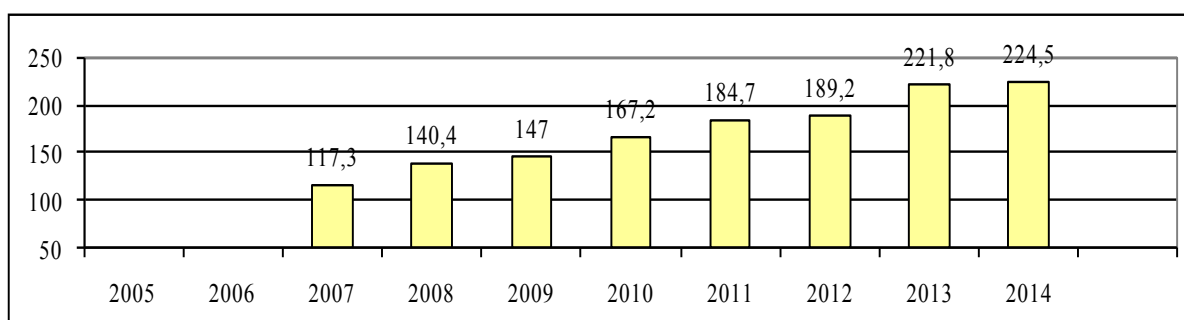
**Графикон 1.** Учество на малигни неоплазми во вкупниот морталитет во РМ изразен преку стапка на 100.000 жители

Стапката на болничкиот морбидитет од малигни неоплазми во периодот 2005 до 2014 година се движи од 80,8 на 139 на 10.000 жители во 2014 година<sup>5,6</sup>.



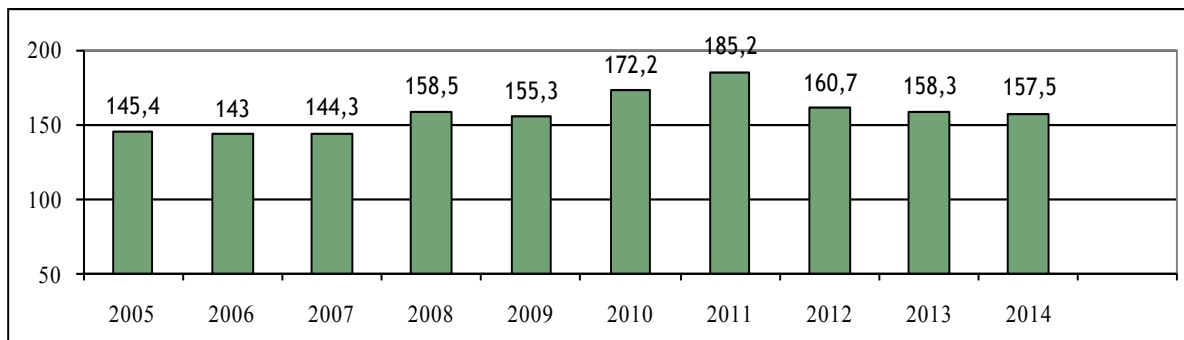
**Графикон 2.** Учество на малигни неоплазми во вкупниот болнички морбидитет во РМ изразен преку стапка на 10.000 жители

Стапката на амбулантно - поликлиничкиот морбидитет од малигни неоплазми во периодот 2007 до 2014 година се движи од 117,3 на 224,5 на 10.000 жители во 2014 година, што јасно покажува дека таа стапка од година во година расте<sup>5,6</sup>.



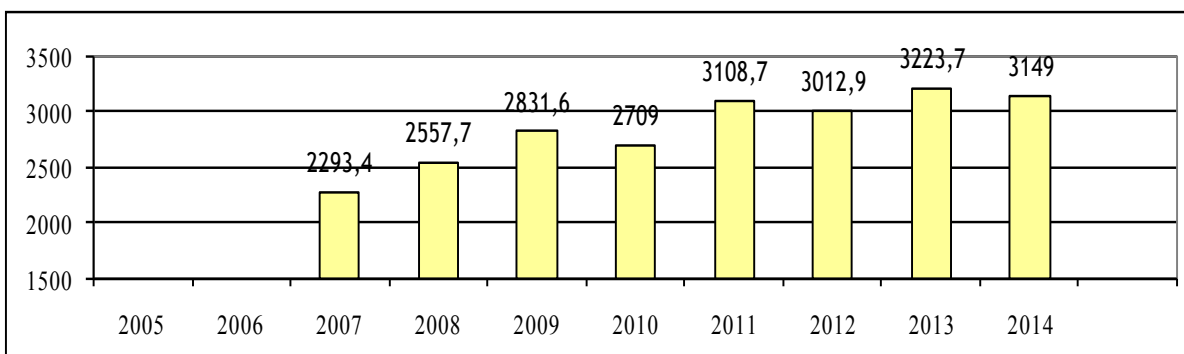
**Графикон 3.** Учество на малигни неоплазми во вкупниот амбулантно-поликлинички морбидитет во РМ изразен преку стапка на 10.000 жители

Стапката на болничкиот морбидитет од циркулаторни заболувања во периодот 2005 до 2014 година се движи од 145,4 на 157,5 на 10.000 жители во 2014 година<sup>7,8</sup>.



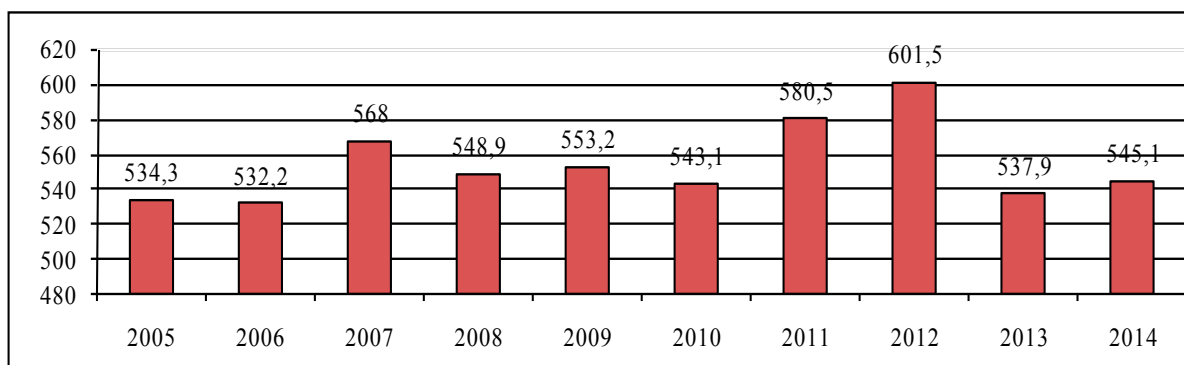
**Графикон 4.** Учество на КВБ во болничкиот морбидитет во РМ изразен преку стапка на 10.000 жители

Стапката на амбулантно - поликлиничкиот морбидитет од циркулаторни заболувања во периодот 2007-2014 година се движи од 2293,4 на 10.000 жители во 2007 година, до 3149 на 10.000 жители во 2014 година, што покажува дека таа стапка од година во година расте.<sup>(7,8)</sup>



**Графикон 5.** Учество на КВБ во амбулантно-поликлиничкиот морбидитет во РМ изразен преку стапка на 10.000 жители

Стапката на морталитет од циркулаторни заболувања во Р.Македонија во периодот 2005-2014 година се менува. Во 2005 година стапката на морталитет изнесувала 534,3, а во 2014 година 545,1 на 100 000 население. Најголем пик се забележува во 2012 година кога стапката се искачила на 601,5 на 100.000 жители<sup>7,8</sup>.



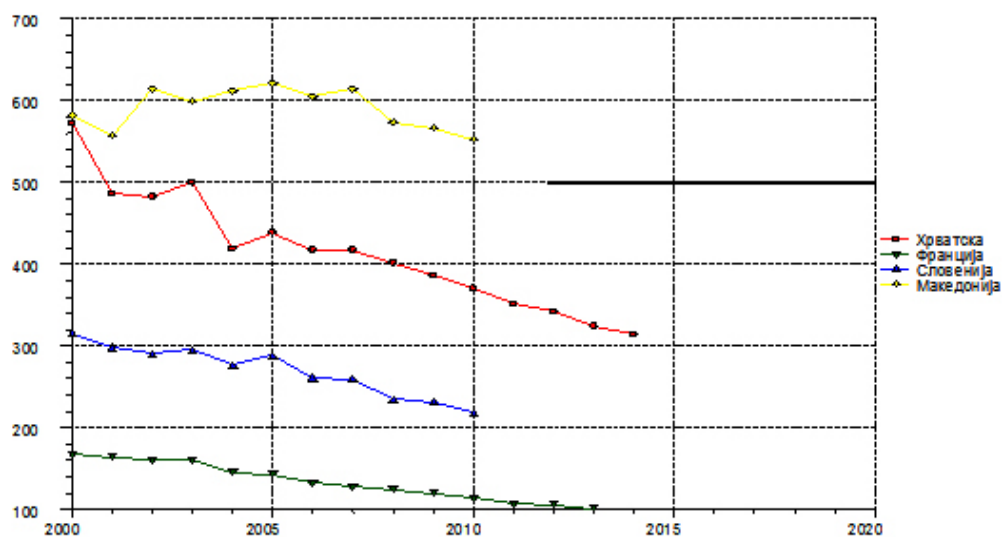
**Графикон 5.** Учество на КВБ во морталитетот во РМ изразен преку стапка на 100.000 жители

Во 2013 година регистрирани се вкупно 52.917 лица кои боледуваат од дијабетес мелитус, од кои од инсулен зависен се 3.663 лица или 177 заболени на 100.000

жители и инсулин независен 49.254 лица или 2.386 заболени на 100.000 жители<sup>9</sup>.

**Табела 1.** Вкупен број на регистрирани болни од шеќерна болест (преваленција) во Република Македонија во 2012 и 2013 година

	Вкупно	Пол	Број	Стапка / 10,000
2012	ТИП 1 Инсулин зависен дијабетес мелитус			
	E10 - 10,9	Вкупно	3.597	174,7
		Мажи	1.599	155,0
		Жени	1.998	194,5
2012	ТИП 2 Инсулин независен дијабетес мелитус			
	E11 - 11,9	Вкупно	45.679	2.219
		Мажи	19.111	18.529
		Жени	26.568	2.586,6
2013	ТИП 1 Инсулин зависен дијабетес мелитус			
	E10 - 10,9	Вкупно	3.663	177,5
		Мажи	1.617	156,4
		Жени	2.046	198,6
2013	ТИП 2 Инсулин независен дијабетес мелитус			
	E10 - 11,9	Вкупно	49.254	2.386,3
		Мажи	2.0712	2.003,1
		Жени	28.542	2.771,0

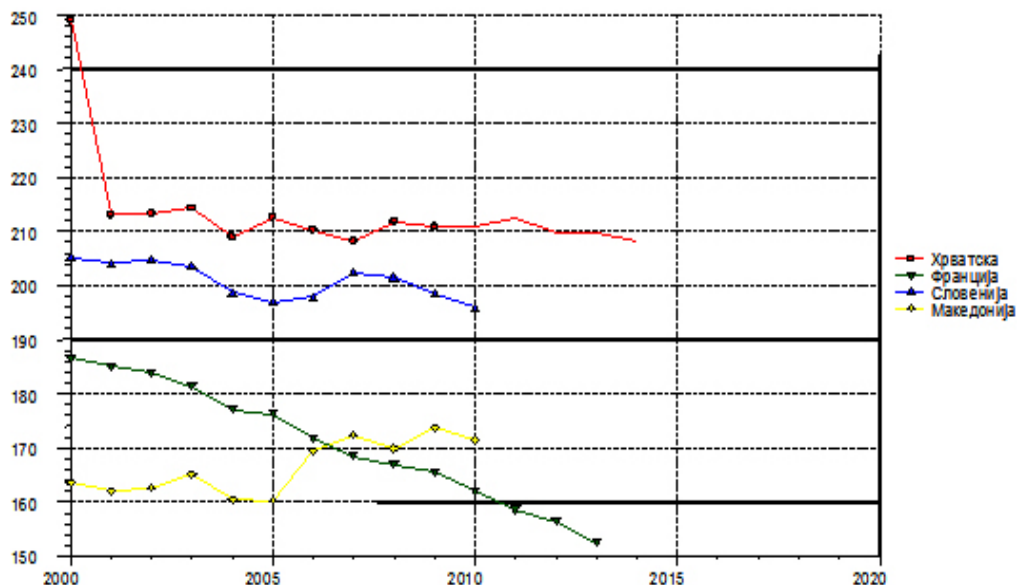


**Графикон 7.** Движење на стандардизирана стапка на морталитет од циркулаторни заболувања на 100.000 жители во Хрватска,Словенија, Франција и Македонија за периодот од 2000 до 2015 г.

Стандардизираната стапка на морталитет од КВБ во Хрватска,Словенија, Франција и Македонија за периодот

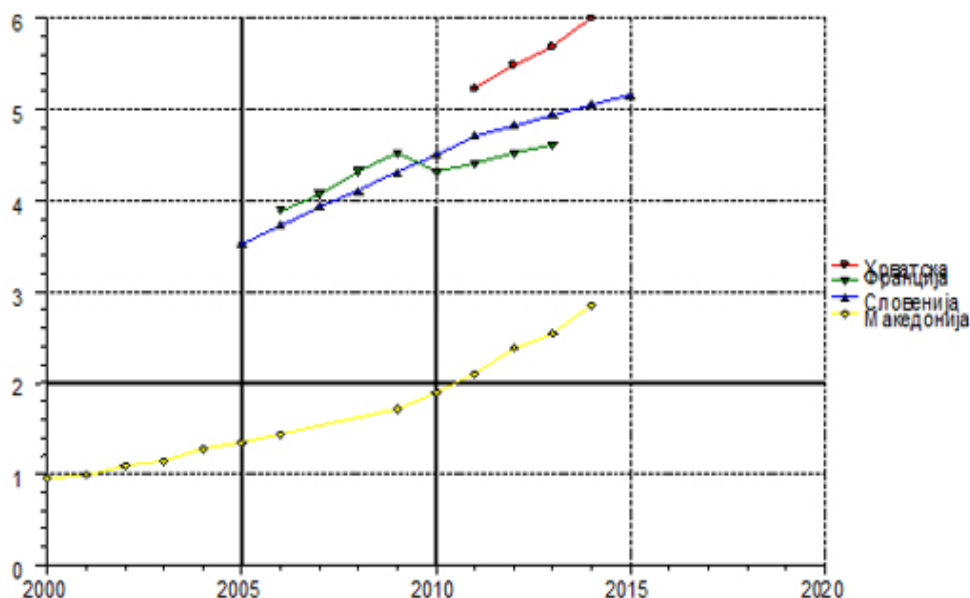
2000-2015 година бележи тренд на намалување<sup>10</sup>.





**Графикон 8.** Движење на стандардизирана стапка на морталитет од малигни неоплазми на 100.000 жители во Хрватска, Словенија, Франција и Македонија за периодот од 2000 до 2015

Што се однесува до малигните неоплазми во анализираните земји, стапката на морталитет покажува најголемо намалување во Франција<sup>10</sup>.



**Графикон 9** Вкупен број на регистрирани болни од дијабетес мелитус (преваленција) во Хрватска, Словенија, Франција и Македонија за периодот од 2000 до 2015 г.

Преваленцијата на дијабет покажува тренд на пораст во сите анализирани земји<sup>10</sup>.

## Дискусија

Во РМ податоците покажуваат континуиран пад на болничкиот морбидитет од кардиоваскуларни болести и од малигни неоплазми, додека амбулантно - поликлиничкиот морбидитет е во постојан пораст. Во однос на морталитетот од овие две групи на заболувања се бележи непостојаност. Стапката на морталитет од кардиоваскуларни заболувања во 2005 изнесувала 534,3 на 100.000 жители од кога почнува да се зголемува до 2012 година (601,5/100000), но, во последните години се бележи тренд на намалување. Стапката на морталитет од кардиоваскуларни заболувања во Р.Хрватска, Р.Словенија и Франција бележи познателен пад во споредба со оној во Р.Македонија. Стапката на морталитет од малигни неоплазми во Р.Македонија бележи постојан пораст и се движи од 157,7 на 100.000 жители во 2005 година до 180,4 на 100.000 жители во 2014 година. За споредба, стапката на морталитет од малигни неоплазми во Хрватска и Словенија не бележат поголем пад, додека во Франција од 180 на 100.000 жители во 2000 година се намалува на 150 на 100.000 жители во 2014 година.

Преваленцијата на дијабет е во постојан пораст како во Р.Македонија така и во Хрватска, Словенија и Франција.

Покрај намалување на стапките на смртност, пред сè за кардиоваскуларните заболувања во европскиот регион, исто така може да се забележи и намалување на ризикот, веројатноста за смртност од четирите водечки ХНБ (кардиоваскуларни, малигни неоплазми, дијабет и хронични респираторни болести). Имено, веројатноста за смртност под 70-годишна возраст од некоја хронична болест во Македонија изнесувала 22,2% во 2015 година, при што се забележува намалување од 2000-та кога изнесувала 26.9%. Но, сепак, популацијата во Македонија има поголем ризик за разлика од популацијата во Хрватска (17,1%), Словенија (13,2%) и

Франција (10,9%). Карактеристично за сите четири држави е што популацијата од машки пол има поголем ризик за смртност под 70-годишна возраст за разлика од женскиот пол<sup>11</sup>.

Предвремената смртност, под 70-годишна возраст од хроничните незаразни заболувања, на глобално ниво бележи намалување за 14% од 2010 година<sup>12</sup>.

Во литературата постои докажана поврзаност помеѓу животниот стил и појавата на кардиоваскуларните заболувања<sup>(13,14)</sup>, дијабетот<sup>(15)</sup> и малигните неоплазми<sup>16,17</sup>.

Водечките ризик-фактори кои се вообичаени за земјите во Европа, се вообичаени и за Р. Македонија. Секој од овие водечки ризик-фактори е поврзан со најмалку две од водечките хронични незаразни болести, а исто така, секоја болест е поврзана со два или повеќе ризик-фактори, што е од посебна значајност во програмите за промоција на здравје и во превентивните стратегии<sup>18</sup>.

Високиот крвен притисок е еден од водечките ризик-фактори за коронарните срцеви заболувања и мозочен удар, со преваленција од 39% кај возрасното население со крвен притисок од 160/95 mmHg или повисоко РМ; повисока превалентност има во Словенија и Хрватска, додека во Франција е под 20%<sup>19</sup>.

Тутунот убива речиси половина од своите корисници. Повеќе од 6 милиони смртни случаи се резултат на директна употреба на тутун, додека повеќе од 600.000 се непущачи кои се изложени на пасивно пушење. Според HBSC студијата од 2014 година, Македонија спаѓа во групата земји со ниска преваленција (10%) на рано започнување со пушење на 13 и помалку години (момчиња 12%, девојчиња 7%), што е слично со преваленцијата во Шпанија (9%) и Ирска (10%), а меѓу земјите од регионот во Албанија (11% момчиња и 4% девојчиња). Преваленцијата на употреба на тутун најмалку еднаш неделно кај учениците од 11, 13 и 15 години во Република Македонија (1%, 2%, 10%) е пониска од меѓународниот HBSC просек

(1%, 3%, 12%) со што ја сместува Македонија меѓу земјите со помала преваленција на практикување на ризично однесување, заедно со Шпанија, Ирска и Шведска<sup>9,19, 20</sup>.

Според податоците на СЗО, повеќе од 200 болести од кои умираат луѓето се резултат од конзумирање алкохол. Алкохолот влијае врз инфективните болести, КВБ, дијабетот, сообраќајните несреќи, повредите и убиствата. Во вкупната смртност на годишно ниво, алкохолот учествува со 5,9%. Според податоците на СЗО, во просек секој човек во светот на возраст над 15 години пие по 6,2 литри чист алкохол годишно, се вели во „Глобалниот извештај за статусот на алкохолот и здравјето во 2014“. Во Македонија употребата на алкохол изнесува од 5-7,4 литри по жител. Исто така се проценува дека над 60.000 луѓе се алкохоличари, а 300.000 имаат проблеми со алкохолот и покажуваат знаци на алкохолна болест. Според пол, мажите лекувани од алкохолизам се повеќе застапени во однос на жените<sup>20</sup>.

Високото ниво на холестерол во крвта, прекумерната тежина и неправилната исхрана се значајни ризик-фактори. Внесот на овошје и зеленчук кај нас е во рамките на препораките иако имајќи ја предвид достапноста, би требало да биде поголем. Според Националната студија за исхрана во 2015 година на 504 испитаници, кај кои 8,9% од вкупниот енергетски внес отпаѓал на шеќери што покажува несоодветна исхрана<sup>20,21</sup>.

Најголем дел на населението во РМ, односно 50,6% не практикува физичка активност согласно препораките на СЗО за население над 18 години (најмалку 150 минути умерена физичка активност неделно). Децата, пак, и адолесцентите треба да имаат најмалку 60 минути умерена физичка активност дневно. Согласно изнесените препораки, 77% од адолесцентите во РМ (11-17 год.) не практикуваат физичка активност која придонесува кон подобро здравје<sup>21</sup>.

Според извештајот на СЗО, преваленцијата на зголемена телесна тежи-

на(54,8%) и обезноста (20,8%) во РМ се над просекот на државите од Европската Унија<sup>18</sup>.

Животниот стил на една популација значајно корелира и со социоекономскиот развој на државите. Во една студија (Ferretti, 2015) индексот на човечки развој на ОН (Human Development Index-HDI) на 122 држави е статистички ставен во сооднос со водечките ризик-фактори (конзумација на алкохол, небалансирана исхрана и пушење на тутун) и е пресметан коефициент на изложеност, кој е обратнопропорционален во однос на националниот приход на државата. Според резултатите, населението на европскиот континент покажува најголема експонираност на факторите на ризик за незаразни хронични болести; Белорусија е државата со највисок коефициент, додека Словенија, Хрватска и Франција се во првите 20 држави за сите ризик-фактори, а РМ во водечките држави по употребата на тутун<sup>22</sup>.

## Заклучок

Незаразните болести, вклучувајќи ги кардиоваскуларните заболувања, малигните неоплазми и дијабетот се одговорни за речиси 70% од сите смртни случаи во светот. Во Р.Македонија има благ пад во учеството на кардиоваскуларните заболувања и малигните неоплазми како група на заболувања во вкупниот болнички морбидитет, но зголемување на нивното учество во вкупниот амбулантно - поликлинички морбидитет. Во Р.Македонија има намалување на стапката на морталитет од кардиоваскуларни заболувања и зголемување на стапката на морталитет од малигни неоплазми. Во Словенија, Хрватска и Франција има намалување на стапката на морталитет од кардиоваскуларни заболувања и малигни неоплазми. Загрижува фактот што дијабетот е во постојан пораст, и според проценките на СЗО се претпоставува дека дијабетот ќе биде седма причина за смрт во 2030 година.

Подемот на ХНБ е управуван од четири главни фактори на ризик: употребата на тутун, физичката неактивност, штетната употреба на алкохол и нездрава исхрана. Ова јасно ја истакнува потребата од промена на животниот стил кај населението.

Заканата од ХНБ може да се надмине со користење на постоечките знаења. Решенијата се високо ефективни. Секторите и интегрирани активности на ниво на земјата, предводени од страна на владите, се средства за да се постигне успех.

## Референци

1. Global, regional and nutritional incidence, prevalence and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 2017. 390:1211-59. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(17\)32154-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(17)32154-2.pdf)
2. WHO. Global status report on non-communicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: [www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/)
3. Државен завод за статистика на Република Македонија. Морталитетот во Република Македонија во 2016. Државен завод за статистика, Скопје, 2017. Достапно на: <http://www.stat.gov.mk/pdf/2017/2.1.17.22.pdf>
4. Nikolic A.I, Stanciole E.A, Zaydman M. Chronic Emergency: Why NCDs Matter. Health, Nutrition and Population (HNP) Discussion Paper. World Bank, Washington, 2011.7-13. Available at: <https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/13591/639270WP0Chron0Box0361533B00PUBLIC0.pdf>
5. Чкалеска Д и други. Малигни неоплазми во Република Македонија 2013- 2015. Сектор за следење, анализа и промоција на незаразни болести. Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, 2013. Достапно на: <http://iph.mk/wp-content/uploads/2017/06/maligni-neoplazmi-2013-2015.pdf>
6. Чкалеска Д и други. Малигни неоплазми во Република Македонија 2001-2010. Сектор за следење, анализа и промоција на незаразни болести. Институт за јавно здравје на РМ Скопје, 2012. Достапно на: <http://www.iph.mk/multimedija/dokumenti/strucni-publikacii/>
7. Стамболиева В и други. Анализа на болнички морбидитет во Република Македонија 2012-2013. Сектор за следење, анализа и промоција на незаразни болести. Институт за јавно здравје на РМ. Скопје, 2015. 6-88 стр. Достапно на: <http://www.iph.mk/multimedija/dokumenti/strucni-publikacii/>
8. Стамболиева В и други. Анализа на болнички морбидитет во Република Македонија 2013 и 2014. Сектор за следење, анализа и промоција на незаразни болести. Институт за јавно здравје на РМ. Скопје, 2015. Достапно на: <http://www.iph.mk/multimedija/dokumenti/strucni-publikacii/>
9. Мемети Ш и други. Извештај за здравјето на населението во Република Македонија за 2014 година. Институт за јавно здравје на РМ. Скопје, 2015. Достапно на <http://iph.mk/wp-content/uploads/2014/09/Izvestaj-za-zdravje-2014-IJZ.pdf>
10. European health for all database (HFADB). World Health Organization (WHO), Geneva, 2016. Available at: <http://data.euro.who.int/hfad/>
11. Global Health Observatory data repository (GHO database). Risk of premature death from the four target NCDs. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.2485>
12. Norheim F.O, DPhil J.P, Admasu K., Godal T. et al. Avoiding 40% of the premature deaths in each country, 2010-30: review of national mortality trends to help quantify



- the UN Sustainable Development Goal for health. *The Lancet*, 2015. 385(9964):239-252 [https://doi.org/ 10.1016 / S0140-6736\(14\)61591-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61591-9)
13. Willett WC. Dietary fats and coronary heart disease. *J Intern Med.*2012;272:13–24.
  14. KurthT, MooreSC, GazianoJM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med.* 2006;166:1403–1409
  15. Feldman L.A., Long H.G., et al. Change in lifestyle behaviors and diabetes risk: evidence from a population based cohort study with 10 year follow-up. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2017;14:39
  16. Dartois L, Fagherazzi G, Boutron-Ruault M-C, et al. Association between five lifestyle habits and cancer risk: results from the E3Ncohort. *Cancer Prev Res.* 2014;7:516–525
  17. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med.* 2014;12:168doi: 10.1186/s12916-014- 0168-4.
  18. SchuitAJ, vanLoonAJ, TijhuisM, Ocké M. Clustering of lifestyle risk factors in a general adult population. *Prev Med.* 2002;35(3):219-24.
  19. WHO. Non-communicable diseases country profiles 2014. Geneva: World Health Organization; 2017. Available at:[www.who.int/nmh/countries/en/](http://www.who.int/nmh/countries/en/)
  20. World health organization (WHO). Risk factors. Available at: [http://www.who.int/topics/risk\\_factors/en/](http://www.who.int/topics/risk_factors/en/)
  21. Мемети Ш. и др., Извештај за здравјето на населението во Република Македонија за 2015 година. ЈЗУ Институт за јавно здравје на РМ Скопје, 2016; 27-42
  22. Ferretti F. Unhealthy Behaviors: An International Comparison. *PLoS ONE*, 2015; 10(10):1-14.DOI:10.1371/journal.pone.0141834