

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ
СЕКТОР КЛИНИЧНА ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПЕВТИКА

Д-р Наталия Людмилова Грозданова

**Подход за оптимизиране на ефективността
и безопасността при приложението на
антибактериални средства в
болнични условия**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен „доктор“

Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление: 7.1 Медицина
Докторска програма: Клинична
фармакология и терапия

Научен ръководител:
Проф. д-р Емил Милчев Гачев, дм

София
2025

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	3
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	4
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	6
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	7
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	22
1. Резултати от проведеното проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационална употреба на АБС – онлайн анкета.....	22
2. Резултати от проведеното проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационална употреба на АБС - индивидуални интервюта.....	25
3. Резултати от ретроспективно проучване на употребата на АБС за хирургична профилактика в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.....	27
4. Резултати от представяне на одитния анализ, обучение и въвеждане на прототип на дигитално приложение в клиничната практика УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ.....	30
5. Резултати от анализ на микробиологични данни във връзка с изграждане на нови локални ръководни принципи за провеждане на антибактериална хирургична профилактика в Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”.....	37
6. Резултати от ретроспективен анализ на проведените хирургични интервенции в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия към Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” и изграждане на нови ръководни принципи за провеждане на АХП.....	49
7. Резултати от разработване на софтуерно приложение (Amira®) за дигитализиране на антибиотичната политика на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски.....	59
V. ОБСЪЖДАНЕ.....	78
VI. ИЗВОДИ.....	87
VII. НАУЧНИ ПРИНОСИ.....	89
VIII. ПУБЛИКАЦИИ, НАУЧНИ УЧАСТИЯ И ПРОЕКТИ.....	91

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

АБС – Антибактериално средство

АМР – Антимикробна лекарствена резистентност

АХП – Антибактериална хирургична профилактика

ДДД – Дефинирани Дневни Дози

ЕРПХГ - Ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография

ЕС – Европейски съюз

ИАЛ – Изпълнителна агенция по лекарствата

КП – Клинична пътека

КХП – Кратка характеристика на продукта

ЛРП – Локални ръководни принципи

ПДД – предписвана дневна доза

ПРИ – Постоперативна ранева инфекция

СЗО – Световна здравна организация

ТЛМ – терапевтичен лекарствен мониторинг

Amira[®] - Antimicrobial Resistance Assistant

АТС – Anatomical Therapeutic Chemical classification system (анатомична, терапевтична, химична класификационна система)

CDC - Center for Disease Control and Prevention (Центъра за контрол и превенция на заболяванията)

ECDC – European Centre for Disease Prevention and control (Европейски център за превенция и контрол на заболяванията)

ЕМА – European Medicines Agency (Европейска агенция по лекарствата)

kg – килограм

l – литър

mg – милиграм

MIC₉₀ - Minimum Inhibitory Concentration (Минимална инхибираща концентрация)

ml – милилитър

MRSA – Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (метицилин-резистентни Staph. aureus)

PK/PD – Фармакокинетични/фармакодинамични

SmPC – Summary of Product Characteristics

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Нерационалното използване на антибактериалните средства (АБС) е проблем както на национално ниво, така и в световен мащаб. Предвижда се глобалното потребление на АБС да се увеличи драстично с увеличаването на населението и продължителността на живота, като напредналата възраст е рисков фактор за придобиване на бактериална инфекция. Антимикробната лекарствена резистентност (АМР) заплашва самото ядро на съвременната медицина и в момента струва на Европейския съюз (ЕС) повече от 11,1 милиарда евро годишно. АМР може да стане причина за смъртта на 10 милиона души годишно до 2050 г. — повече, отколкото в резултат на хронични заболявания като рака, и да доведе други 24 милиона души до крайна бедност. След златната ера на откриване на нови антибиотични молекули (1940–1960 г.), през последните няколко десетилетия няма открити изцяло нови групи АБС, като се наблюдава забележим спад на инвестициите от фармацевтичните компании за проекти за научноизследователска и развойна дейност в тази област. Ето защо е от решаващо значение да се запази ефективността на наличните АБС чрез оптимизиране на потреблението им в обществото и в болнични условия и чрез разработване и интегриране на софтуерни решения за борба с антимикробната лекарствена резистентност.

Около 90% от АБС в хуманитарната медицина се използват в доболничната помощ, като 50–80% от тях не се ползват рационално. Въпреки че значително по-малък процент от употребата на АБС в България се дължи на болничната употреба (около 10%), лечебните заведения са местата с най-висок риск от разпространение на мултирезистентни патогени и където ежедневно се използват резервни антибиотици. Мета-анализ от 2016 г. показва, че между 20 и 50% от всички АБС, предписани в болници за лечение на остри състояния, са нерационално предписани и приложени.

През периода 2013–2022 г. България показва притеснително нарастваща тенденция в потреблението на АБС за системна употреба (АТС група J01) в болничния сектор, в сравнение с общия спад на ниво ЕС. България има най-висок дял на болнична консумация на цефалоспорини – 61%, в сравнение например с най-ниския в ЕС в Дания и Малта – 11%. Окончателният съвместен доклад от посещението на България от ECDC и Европейската комисия през 2018 г. във връзка с подхода „Едно здраве“ заключава, че има твърде много

пропуски и слабости в подхода ни за справяне с АМР.

Нерационалната употреба на АБС е общ термин, който включва както ненужна употреба (при липса на показания за приложението на АБС - например антибиотично лечение на инфекции на горните дихателни пътища, причинени от вируси), така и неправилна употреба (когато изборът на АБС, времето за започване на терапията, дозата, дозовият режим, начинът на приложение или продължителността на лечението не са оптимални). Програмите за антибиотична политика в световен мащаб целят да се осигури оптималния АБС при всеки отделен пациент, приложен в точното време, в точната доза, по правилния път, с възможно най-добър резултат от лечението и най-малко вреди на пациента и нивата на антимикробна лекарствена резистентност. Редица проучвания доказват ползите от добре имплементирани национални и локални антибиотични политики в болници по света.

По-горе изброените фактори налагат нуждата от създаването и интегрирането на национално ниво на **комплексен подход за оптимизиране на ефективността и безопасността при приложението на антибиотиците в болнични условия**. Фундаментът на подхода представлява иновативна дигитална платформа (софтуер), предоставяща бърз онлайн достъп до дигитализирана Програма за антибиотична болнична политика (Antimicrobial Stewardship Program), която ще предоставя основани на доказателства насоки при изписването на антибактериални средства по отношение на тяхната сравнителна ефективност, безопасност и икономическа целесъобразност, персонализирани спрямо локалната антимикробна лекарствена резистентност и персонални характеристики на пациента, както и инструменти за активно проследяване на пациентите, адаптиране на терапевтичните алгоритми и мониторинг и контрол на антибиотичната употреба.

Цел на подхода е оптимизиране на терапевтичната ефективност, намаляване на риска от появата на нежелани лекарствени реакции, ограничаване развитието на бактериалната резистентност и оптимизиране на икономическата ефективност при приложението на антибиотиците в клиничната практика в България.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящия дисертационен труд е анализ на антибиотичната употреба в болничния сектор в България и разработването и внедряването в клиничната практика на комплексен дигитален подход за оптимизиране на ефективността и безопасността на антибактериалните средства.

За осъществяването на тази цел се поставиха следните задачи:

1. Анализ на антибиотичната употреба в средни и големи болници в България и по-конкретно – в УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ" и УМБАЛ "Д-р Георги Странски"
2. Разработване на прототип на софтуерно приложение за оптимизиране на антибиотичната употреба, създадено на база вече съществуващи локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика
3. Тестване на прототипа в клиника по хирургия в УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ" и дефиниране на основните необходими функционалности на софтуерното приложение за дигитализирана болнична антибиотична политика
4. Създаване на нови локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика въз основа на международно приетите принципи при съобразяване на специфичните особености на Първа клиниката по хирургия на УМБАЛ „Георги Странски”.
5. Разработване на иновативна дигитална платформа (персонализирано софтуерно приложение, достъпно от всяко устройство с интернет) за оптимизиране на антибиотичната употреба, съдържащо модул за подпомагане на вземането на решение за лечение (therapeutic decision support), модул за проследяване на лечението, модул за актуализиране на препоръките на база промяна в локалната антибиотична резистентност, информационен модул и модул за мониторинг и контрол на антибиотичната употреба от заинтересованите страни.
6. Интегриране на иновативното софтуерното приложение в клиничната практика на Първа клиниката по хирургия на УМБАЛ "Д-р Георги Странски"

III. Материали и методи

1. Проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационално използване на АБС, посредством количествени и качествени методи – онлайн анкета и индивидуални интервюта

Антибиотичната употреба в 6 многопрофилни болници за активно лечение в София, Пловдив, Варна и Плевен беше проучена в продължение на 3 години, посредством количествени интервюта (анкета със затворени въпроси, проведена чрез онлайн платформата Google forms®) и индивидуални интервюта лице в лице с открити въпроси, проведени със здравни работници от различни медицински направления.

Размерът на извадката за провеждане на количествените интервюта беше изчислен на база броя лекари, работещи в болничния сектор в България (според данни на Националния статистически институт в края на 2022 г. на основен трудов договор в лечебните заведения в страната практикуват 17 403 лекари), хипотезата, че поне 50% от тях предписват антибиотични средства в ежедневната си практика и при доверителен интервал (Confidence interval) от 90%. Въпросникът за анкетното проучване беше разработен въз основа на обзорен преглед на публикувана литература относно фактори, влияещи върху поведението на лекарите при употреба на антимикробни средства, както и нагласи, познания и практики, свързани с проблема с АМР.

Анкетата беше разделена на 5 части:

1. Демографски въпроси като пол, възраст, град, ниво на образование и заемана длъжност, години трудов стаж (общо 7 въпроса);
2. Степен на информираност относно АМР и фактори, влияещи върху употребата на антибиотични средства (общо 14 въпроса);
3. Степен на информираност относно фармакокинетичните/фармадинамичните (PK/PD) принципи при приложението на антибиотиците (общо 3 въпроса);
4. Степен на колаборация между различни отделения и ниво на мониторинг и контрол на антибиотичната употреба в лечебното им заведение (общо 4 въпроса);
5. Ниво на дигитализация и електронно здравеопазване в лечебното им заведение (общо 4 въпроса);

Въпросникът беше подложен на експертна валидация от двама специалисти по

Клинична фармакология и терапия с дългогодишен опит в областта на антибиотичната политика. Анкетата беше предоставена на експертите за предварителен преглед с цел оценка на съдържателната валидност, яснота на формулировките, уместност на въпросите и логическа последователност. Получената обратна връзка доведе до прецизиране на някои формулировки, допълване на определени опции за отговор и структурни подобрения. Едва след тази експертна оценка и съответните корекции, въпросникът беше разпространен сред целевите участници в проучването.

В количественото изследване чрез анкетното проучване се включиха 68 лекари от различни медицински специалности, от които:

- 54.4% жени и 45.6% мъже;
- Средна възраст на участниците в анкетата - 34.2 години;
- 60.3% от анкетираните са специализанти, а 39.7% - лекари със специалност;
- 73% от анкетираните практикуват в гр. София;
- 73.5% от участниците работят в болничния сектор, а 26.5% практикуват и в двата сектора – болнична и доболнична помощ;
- Лекарите, включени в анкетата, практикуват следните специалности - анестезиология и интензивно лечение, обща и пластична хирургия, акушерство и гинекология, вътрешни болести (пулмология, кардиология, нефрология, гастроентерология, ендокринология, хематология), онкология, неврология, ортопедия и травматология;

При анализа на данните беше използвана описателна (дескриптивна) статистика. Количествените данни са представени в честоти като проценти спрямо размер на извадката (n). Степента на отговор (Response rate) на проучването беше 76% и беше изчислена с помощта на формулата $RR = [(\text{Брой участници, попълнили анкетата} \div \text{общ брой потенциални участници в проучването, с които беше осъществен контакт}) \times 100]$.

След анализ на резултатите от анкетата беше проведено качествено изследване чрез индивидуални интервюта лице в лице с фокус групи от 41 лекари, практикуващи в болнични лечебни заведения, включително 26 хирурзи (обща и коремна хирургия), 6 клинични микробиолози, 3-ма анестезиолози, 3-ма пулмолози, 3-ма клинични фармаколози, както и 2-ма болнични фармацевти. Бяха зададени отворени въпроси относно:

- Степента на информираност по отношение на нарастващите нива на АМР;

- Наличността и достъпа до местни и/или национални антибиотични политики;
- Наличие и достъп до данни относно нивата на локална антимикробна лекарствена резистентност;
- Най-често срещани бактериални инфекции в ежедневната им практика;
- Как се вземат решенията относно емпирично, насочено и/или профилактично използване на антибиотици в тяхното отделение/болница;
- Сътрудничеството между различни болнични отделения по отношение на имплементиране на мерки във връзка с АМР;
- Степента на мониторинг и контрол на употребата на антибиотици на местно и национално ниво;
- Степен на дигитализация и интегриране на електронното здравеопазване в лечебното им заведение

Събраната по време на качествените интервюта информация беше анализирана, систематизирана и интерпретирана чрез формиране на теоретични извадки, които в последствие се ползваха като фундамент за изграждане на софтуерното приложение, цел на настоящия дисертационен труд.

2. Клиничен материал – ретроспективно проучване на употребата на антибиотици за хирургична профилактика

В Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ се провеждат оперативни интервенции в спешен и планов порядък на заболявания на коремната кухина, на млечната жлеза, пластично-възстановителни операции при различни видове хернии и др. През 2017 г. в контекста на дисертационния труд на д-р Андрей Петров, дм са били създадени локални ръководни принципи за провеждане на антибиотична хирургична профилактика, персонализирани спрямо естеството на работа на Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, като в тях са взети под внимание фактори като преобладаващи хирургични интервенции, най-вероятните патогени при конкретния вид операция, структурата на антибиотичната резистентност в Клиниката, ефективността на определено АБС при дадена операция (основаваща се на неговия механизъм на действие, спектър, фармакокинетика), рискът от инфекция в зависимост от предоперативния индекс на Американското дружество на анестезиолозите (ASA), стойността на АБС, съобразена с

финансовия ресурс на болницата и други фактори.

През периода 07.11 – 29.11.2022 г. в хода на настоящия дисертационен труд беше проведен анализ на антибиотичната употреба при провеждането на хирургична профилактика в гореспоменатата Клиника по хирургия. Цел на проучването беше да се установят основните пропуски при следването на вече налични локални ръководни принципи за провеждане на антибиотична хирургична профилактика, за да може да бъдат адекватно адресирани чрез създаването на определени функционалности на софтуерното приложение (цел на настоящия дисертационен труд).

Беше прегледана и анализирана наличната документация за приетите и изписани пациенти в клиниката през месец октомври 2022 г. Прегледани бяха общо 98 броя пациентски досиета, от които бяха селектирани 68 броя с проведена хирургично лечение, подходящи за анализ за качеството на проведената антибактериална хирургична профилактика. В таблица 1 е показан хирургичния профил на анализираниите хирургични интервенции.

Таблица 1. Хирургичен профил и брой на анализираниите хирургични интервенции в Клиника по Хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ за месец октомври 2022 г.

Проведени хирургични интервенции в клиниката през октомври 2022 г.	Брой
Възстановяване на херния с платно	22
Лапароскопска холецистектомия	13
Радикална ексцизия на кожна лезия	6
Колоректална хирургия	5
Хирургия на анус и перианално пространство	5
Лапароскопска апендектомия	4
Интраабдоминална манипулация на тънко черво	3
Гастро-дуоденална хирургия	1
Конвенционална холецистектомия	1
Лапароскопия	1
Чернодробна лобектомия	1
Corpus alieni recti	1
Други	5

Беше направена оценка на съответствието на провежданата в Клиниката по хирургия АХП спрямо създадените през 2017 г. ЛПР на база посочените в табл. 2 „Чек листи за АХП“ и в табл. 3 критерии за оценка. Анализиранияте случаи бяха оценени съответно с оценки Добра, Задоволителна, Недобра.

Таблица 2. Бланка за оценка на провеждането на АХП съгласно утвърдените през 2017 г. ЛРП за АХП в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“.

ОЦЕНКА НА АНТИБАКТЕРИАЛНА ХИРУРГИЧНА ПРОФИЛАКТИКА (АХП) В “ЦАРИЦА ЙОАННА”					
Клинично звено:..... ИЗ:..... Пациент:.....					
Дата на операцията:		Операция:		Диагноза:	
Необходимост от приложение на АХП:	Да Не	Изписано ли е АБС:	Да Не	Изписан антибиотик/комбинация:	
Ръководни принципи налични	Да Не	Ако да – ръководни принципи съобразени:	Да Не		
Оценка според рисковия индекс на АСА:	Нисък Умерен Повишен Висок Морбиден Гр I (0-1 т) Гр II (2-3 т) Гр III (4-7 т) Гр IV (8-15 т) Гр V (>15 т)		Адекватен избор на препарат: Доза: Дозов режим:		Да Не Да. Не Да. Не
Точен час на приложение на АБС (при инфузия – край)	Точен час на начало на операцията:	Точен час на край на операцията
Необходимост от допълнителни дози АБС спрямо РП?	Да Не	Приложени ли са допълнителни дози от АБС?	Да Не	Пояснения към оценката:	
Продължителност на АХП	Да Не	Ако да, съобразени ли	Да Не		

> 24 часа?		са РП?		
ОБЩА ОЦЕНКА:	ДОБРА ЗАДОВОЛИТЕЛНА НЕДОБРА			
Извършил оценяването	Име:	Дата:	Подпис:	

Оценката на проведената АХП спрямо ЛРП за провеждане на АХП се базираше основно на следните параметри:

- Има ли налични показания за провеждане на АХП съгласно наличните ЛРП;
- Степента на адекватност избрания АБС (или комбинация);
- Фигурира ли в ИЗ информацията относно точен час на инфузията спрямо началото на оперативната интервенция и начин на приложение на АБС и адекватни ли са те спрямо ЛРП за АХП;
- Колко дълго се е прилагало АБС;

Оценка „добра“ беше поставяна при изпълнението на всички критерии на ЛРП за АХП: провеждане на АХП при съответни показания, оптимален избор на АБС, чието приложение да е започнало предоперативно, приложено да е в адекватна доза, дозов режим и продължителност на приложение до 24 часа. Оценка „задоволителна“ се постави при наличието на един или няколко от следните критерии: АХП проведена при показания, не напълно съответстващи на ЛРП за АХП, АХП започната предоперативно, но без точни данни за начало на инфузията, неоптимален избор на АБС или комбинация, с приложение на допълнителни дози АБС, без да е налице обективна необходимост, но в рамките на до 48 часа. Оценка „не добра“ беше поставяна при наличието на един или няколко от следните критерии: започната следоперативно АХП, некоректен избор на АБС или комбинация, неприлагане на АБС за профилактични цели при налични показания за това съгласно ЛРП за АХП, както и при продължителност на АХП над 48 часа, или неуточнена.

Таблица 3. Критерии за оценка на провежданата АХП в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ спрямо предварително създадени през 2017 г. ЛРП.

1. ДОБРА (изпълнени всички критерии):
- АХП проведена при съответни показания съгласно ЛРП за АХП;
- АХП започната предоперативно съгласно ЛРП за АХП;

- Оптимален избор на АБС (комбинация) съгласно ЛРП за АХП;
- Продължителност на приложение на АБС до 24 часа;
- АХП непроведена при липса на показания за нея съгласно ЛРП за АХП;
2. ЗАДОВОЛИТЕЛНА (наличие на поне един или няколко критерии):
- АХП проведена при показания, не напълно съответстващи на ЛРП за АХП;
- АХП започната предоперативно без точни данни или с несъществени отклонения спрямо ЛРП за АХП;
- Неоптимален избор на АБС (комбинация) съгласно ЛРП за АХП;
- Продължителност на приложение на АБС до 48 часа;
- АХП проведена при липса на показания за нея съгласно ЛРП за АХП;
3. НЕДОБРА (наличие на поне един или няколко критерии):
- АХП започната следоперативно;
- Погрешен избор на АБС (комбинация);
- Продължителност на приложение на АБС над 48 часа или неуточнена;
- АХП непроведена при наличие на показания за нея съгласно ЛРП за АХП;

3. Разработване и интегриране в клиничната практика на прототип на приложение за дигитализиране на наличните локални ръководни принципи в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“.

За дефиниране на основните функционалности, необходими да присъстват в иновативния софтуер за дигитализиране на болнична антибиотична политика, се създаде и тества прототип на софтуера Amira® посредством платформата Jotform®. Jotform® е уеб-базирана платформа, позволяваща изграждане на интерактивни анкети, регистрационни форми и други типове уеб форми без необходимост от програмиране. В рамките на настоящия дисертационен труд Jotform платформата беше успешно използвана за дигитализиране на вече съществуващи ЛРП за АХП и събиране на обратна връзка от лекари - потребители. Линк към прототипа, създаден в хода на настоящия дисертационен труд - <https://eu.jotform.com/app/222624378000346>

След като бяха анализирани резултатите от проведения одит на съответствието на провежданата в Клиниката по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ АХП спрямо създадените през 2017 г. ЛРП, резултатите от одита и проектът Amira бяха представени под

формата на семинар и лекционно обучение, проведено от докторантът и клинични фармаколози от Клиника по Клинична фармакология и терапия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ в присъствието на хирурзи, анестезиолози и медицински сестри от Клиниката по хирургия. Посочиха се основните пропуски при следването на наличните ЛРП за АХП, поставиха се ограничения при избора на АБС за провеждане на АХП, като бяха отново дефинирани дозите, дозовите режими, времето на приложение и допустимата продължителност на провежданата АХП.

Бяха разяснени и обсъдени принципите и очакваните резултати от проекта Amira[®], разясниха се функционалностите на прототипа, поставиха се цели и срокове на присъстващите хирурзи за тестване на прототипа на приложението в ежедневната клинична практика с цел събиране на обратна връзка за ползите и достоверността на медицинския алгоритъм. Асистира се инсталирането на прототипа на мобилните устройства (смартфони) на хирурзите от Клиниката. Поддържаше се ежеседмичен контакт със съответните лекари по време на тестовия период с напомняния и призив за тестване на приложението при провеждане на планирани операции. Накрая се събра и анализира обратната връзка както от въведените данни в прототипа, така и от лекарите посредством индивидуални интервюта.

За оценка на възприетията и нагласите на участниците относно полезността на разработеното софтуерно приложение бе използвана петстепенна Likert скала – утвърден инструмент в социалните и поведенчески науки за измерване на субективни оценки. Участниците бяха помолени да изразят своето съгласие или несъгласие по конкретни твърдения чрез скала от 1 до 5, където 1 отразява „напълно не съм съгласен/а“ (минимална оценка), а 5 – „напълно съм съгласен/а“ (максимална оценка). На базата на цялата събраната информация беше построен същинския софтуерен продукт Amira[®].

4. Разработване на нови локални ръководни принципи за провеждане на антибактериална хирургична профилактика в Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”

При изграждане на нова и/или актуализиране на налична локална антибиотична политика в дадено лечебно заведение е необходима тясна колаборация между специалисти от различни професионални направления. Специалността Клинична фармакология и

терапия играе обединяваща роля между различните заинтересовани страни, като взима пряко участие в решенията на Комисиите по лекарствена политика, при изграждането на локални ръководни принципи за лечение на бактериални инфекции и антибиотична хирургична профилактика, както и да помага при мониторинга на адекватното им изпълнение.

Фундаментът на локалните антибиотични политики е изграждането на локални ръководни принципи за емпирично лечение на бактериални инфекции и провеждане на антибиотична хирургична профилактика, основани на международно признати и национални препоръки, локалните нива на антимикробна лекарствена резистентност и с включени фактори като персонални характеристики на пациента, които могат да повлияят върху терапевтичното поведение.

В хода на създаването на софтуерното приложение беше необходимо да се разработят нови локални ръководни принципи за антибиотична хирургична профилактика за Клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”, включващи препоръки за антибиотик на първи избор (и алтернативи), заедно с информация за път на въвеждане, доза, дозов режим, начин на приложение, начало и продължителност на приложение, както и информация за нежелани лекарствени реакции и потенциални лекарствени взаимодействия. Новосъздадените локални ръководни принципи бяха съобразени с особеностите от страна на Клиниката по хирургия и на болницата, като:

- преобладаващите хирургични интервенции в Клиниката и свързания с тях риск от инфекция в зависимост от вида и тежестта на оперативната интервенция;
- патогени, които трябва да се покрият при конкретния вид операция;
- ефективността на определено АБС при дадена операция, основаваща се на неговия механизъм на действие, спектър, фармакокинетика;
- структурата на антибиотичната резистентност в Клиниката (предоставена от микробиологичното звено);
- утвърдените дългогодишни практики в Клиниката по хирургия относно начина на провеждане на АХП;
- рискът от възникване на нежелани лекарствени реакции и лекарствени взаимодействия;
- лекарствената листа на болницата (предоставена от болничната аптека);

Първият етап от изграждане на нови ръководни принципи беше провеждане на ретроспективен анализ на проведените хирургични интервенции в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия и Отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия към Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” посредством болничната информационна система ГАМА КОНСУЛТ. Чрез достъп до системата беше извършен преглед на всички оперативни интервенции, проведени в Клиниката за период от три месеца (01.09.2023 г. – 30.11.2023 г.). Анализиранията информация включваше данни за типа на операцията, използвани антибиотици за периперативна антибиотична профилактика и лечение на постоперативни раневи инфекции, микробиологични резултати (където са налични), както и свързаните демографски и клинични характеристики на пациентите. Тези данни бяха използвани за оформяне на окончателния списък с провеждани хирургични интервенции в клиниката, като едновременно с това се направи оценка на приложената антибиотична профилактика и терапия спрямо световни и национални клинични ръководства.

На следващ етап бяха събрани актуални данни от Лаборатория по клинична микробиология на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” за бактериалните изолати и антимикробната чувствителност от проведените микробиологични изследвания за периода януари-декември 2023 г. за Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия и Отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски“. Тези данни бяха анализирани, преработени в дигитален формат и използвани при изграждането на новите препоръки за периперативна антибиотична профилактика. От предоставените сурови микробиологични данни бяха отдиференцирани най-честите причинители на постоперативни раневи инфекции от изследвани 452 проби от раневи секрет за периода януари – декември 2023 г. на Отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия и съответно 221 проби от раневи секрет на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски“.

Повечето ръководства и surveillance системи (напр. ECDC, WHO, CDC) обикновено се фокусират върху най-честите 5 до 10 патогена, които съставляват най-малко 80–90% от всички изолати в дадена болнична структура. При създаване на алгоритъм за хирургична профилактика е необходимо се взимат предвид основните причинители, срещу които

трябва да има емпирично покритие. Ако даден патоген присъства при $<3-5\%$ от инфекциите, той по-рядко оправдава включване в профилактичния спектър – освен ако не е с висок риск/леталитет (например *Pseudomonas*, *Acinetobacter*). За нуждите на клинична профилактика и прегледен анализ, използването на $\geq 4\%$ честота като праг за детайлен анализ съответства на общоприетата практика.

Този подход е в съответствие с публикувани епидемиологични и микробиологични изследвания, при които се акцентира върху водещите патогени, отговорни за мнозинството от инфекциозните случаи в болнична среда, като обичайно се използва праг от $3-5\%$ за фокус на анализа. Това позволява по-прегледна интерпретация и избягване на свръхинтерпретация на изолати с ниска честота, които не оказват значимо влияние върху емпиричния избор на антибактериална профилактика. Подобен праг се прилага и в редица европейски надзорни доклади, където патогените с честота под 5% обичайно се групират като „други“.

На изолатите с честота над 4% беше анализирана антимикуробната чувствителност и беше приет праг на резистентност от 30% за изключване на даден антибиотик от препоръките за провеждане на периперативна антибиотична профилактика на база препоръка от Американското дружество по инфекциозни болести (IDSA) и Обществото по инфекциозни заболявания в хирургията (SIS), според които следва да се избягва употребата на антибиотици за хирургична профилактика, когато нивото на резистентност на даден патоген надвишава $20-30\%$. Доказано е, че при нива на резистентност над 30% , ефективността на профилактичните антибиотици значително намалява, което обосновава избора на този праг за целите на настоящия дисертационен труд.

Данни за достъпните АБС (със съответната им разфасовка) в лечебното заведение бяха предоставени от началник болнична аптека на УМБАЛ “Д-р Георги Странски“ с цел включване в препоръките само на налични в болницата антибиотици и избягване на потенциални спънки при спазването на локалните ръководни принципи поради липсващи медикаменти.

Изграждането на ЛРП за АХП в Клиниката по жлъчно-чернодробна хирургия, УМБАЛ “Д-р Георги Странски”, беше базарано на най-актуалните международни признати и национални препоръки на следните организации - Препоръки на European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) / European Committee on Infection

Control (EUCIC) от 2023 г.; Препоръки на European Centre for Disease Prevention and Control от 2013 г.; Препоръки на Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2020 г.; Съвместни препоръки на American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) и Infectious Diseases Society of America (IDSA), Surgical Infection Society (SIS) и Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) от 2013 г.; Препоръки на South Australian expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance (SAAGAR) от 2021 г.; Препоръки на National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Великобритания от 2020 г.; Фармакотерапевтично ръководство за използване на антимикробни лекарства – проект на Министерство на здравеопазването на Република България; Препоръки за Периоперативна антибиотична профилактика в хирургията на Българска Асоциация на Микробиолозите; НАРЕДБА №3 от 8.05.2013 г. за утвърждаването на медицински стандарт по превенция и контрол на вътреболничните инфекции – МЗ на Република България и др.

Последната стъпка при изграждането на ЛРП за АХП беше съгласуването и одобрението на изградения медицински алгоритъм от хирурзите от Отделението по жлъчно-чернодробна хирургия към Първа клиника по хирургия, микробиологичното звено и комисията по лекарствена политика на болничното лечебно заведение.

5. Разработване на софтуерно приложение за дигитализиране на антибиотичната политика на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”

В хода на дисертационния труд се разработи единствено по рода си софтуерно приложение (Amiga®) за дигитализиране на антибиотична политика и оптимизиране на антибиотичната употреба в болнични условия. Използвани материали и методи за изграждане на софтуерната архитектура и реализация на модулите на софтуера са:

- **Език за програмиране:** За back-end логиката на приложението беше използван програмния език Java, поради неговата стабилност, сигурност и широко приложение в здравните информационни системи.
- **Потребителски интерфейс:** Интерфейсът на приложението е реализиран чрез React.js – свободна и отворена JavaScript библиотека, подходяща за създаване на бързи, модулни и интерактивни уеб интерфейси.
- **Хостинг и съхранение:** Приложението се хоства и съхранява на облачен сървър

(Daticum Cloud Platform), която предлага съвместимост със стандартите на HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act), гарантирайки защита на личните и медицинските данни.

- **Достъпност:** Разработеното решение е уеб-базирано и може да бъде достъпвано чрез всяко устройство с интернет връзка – в настоящото приложение това включва смартфони и планшети на лекари, както и стационарни компютри в болничната мрежа.

Софтуерът Amira® съдържа 5 основни компонента:

1. **Модул за подкрепа при вземане на клинични решения (Clinical Decision Support Tool)**, предоставящ на лекуващите лекари бързи, прецизни и индивидуализирани препоръки за емпиричен избор на антибиотик при лечение на бактериални инфекции и при провеждане на хирургична профилактика. Модулът е реализиран чрез алгоритми, структурирани в decision-tree логика, изградена с Java и визуализирана чрез React.js. Логиката на препоръките се базира на антибиотичната политика на лечебното заведение и локалните данни за резистентност, като е допълнително персонализирана за конкретния пациент спрямо индивидуалните му характеристики. Интерфейсът е проектиран за максимална клинична ефективност — лекарят трябва да отговори само на няколко ключови въпроса (напр. номер на ИЗ, локализация на инфекцията или типа операция, алергии, бъбречна функция) в рамките на 1 до 3 клика, след което системата генерира препоръка. Всяка препоръка съдържа цялостна терапевтична информация - име на антибиотик или комбинация, доза и дозов режим, начин на приложение, интервал за ре-дозирание, нежелани лекарствени реакции и клинично значими лекарствени взаимодействия. Лекарят има избор да приеме генерираната препоръката → пациентът автоматично става активен в модула за управление на пациенти (Patient Management Tool) и започва активно проследяване на терапията или профилактиката, или да отхвърли препоръката → изисква се въвеждане на причина (напр. липса на медикамента, индивидуални противопоказания).

2. **Модул за управление на пациенти (Patient Management Tool)**, осигуряващ активно проследяване в реално време на пациентите в лечебното заведение, на които е

назначена антибиотична терапия или профилактика, с цел оптимизация на резултатите и безопасността на антибиотичната употреба. Модулът е изграден върху базова логика за събитийно управление и напомняния, а реализацията включва база от клинични състояния и събития, захранвани от потребителския интерфейс на React.js. Това се осъществява посредством автоматизирани известия към лекарите (напр. за ревизия на терапията, деескалация, прекратяване на терапията при липса на микробиологичен растеж), които подобряват координацията между клиничните екипи и спомагат за намаляване на АМР.

3. **Информационен модул (Information tool)**, представляващ интегрирано хранилище на структурирана информация, достъпна чрез React-интерфейс и зареждана динамично от централизирана база данни. Модулът дава лесен и бърз достъп до национални и международни ръководства за лечение на бактериални инфекции и провеждане на хирургична профилактика, визуализира по разбираем начин актуалните микробиологични данни за етиологичната структура на бактериалните изолати и локалната антимикробна лекарствена резистентност и дава достъп до Кратките характеристики на продуктите (КХП), съдържащи официална и подробна информация за медикаментите. Модулът подпомага обучението и самоподготовката на клиничния персонал и гарантира консистентност в терапевтичния подход, като поддържа обновяване на информацията от външни източници и вътрешни клинични комисии.

4. **Инструмент за изграждане и актуализиране на медицинския алгоритъм (Decision Tree Builder Tool)**, представляващ единствен по рода си интуитивен софтуерен инструмент, който позволява на микробиолози и клинични фармаколози лесно да създават или редактират медицинските алгоритми за подкрепа при взимане на клинични решения без необходимост от знания по програмиране. Реализиран е с помощта на drag-and-drop компоненти в React и серийно съхраняване на логиката, която се интерпретира от сървърната Java логика. Визуалния интерфейс за конструиране на дървета за вземане на решения (decision trees) позволява лесна адаптация на алгоритмите при промяна на локалната резистентност или поява на нови клинични данни, дава възможност за преглед и симулация на логиката преди активиране за избягване на грешки и улеснява локалното адаптиране на антибиотичните политики без зависимостта от IT екип.

5. **Модул за мониторинг и контрол на антибиотичната употреба (Monitoring and statistics tool)**, представляващ централизиран инструмент за анализ, отчетност и управление на антибиотичната политика в лечебното заведение, агрегираща данни от всички останали модули, реализиран с REST API за обмен на данни и визуализация в React. Функционалностите му включват визуализации в реално време на статистики във връзка с използваните антибиотици в лечебното заведение (при каква диагноза и от кой екип), анализ на степента на съответствие с препоръките на болничната антибиотична политика и причините за отклонения от тях (даващ навременна обратна връзка, напр. при изчерпване на медикамент в болничната аптека) и извличане на данни с генериране на отчети по отделения, периоди и видове инфекции. Модулът улеснява вътрешния одит и отчетност към здравните институции, подпомага стратегическото планиране на антибиотичната политика и осигурява база за академичен анализ и научна дейност.

Софтуерът Amiga® отговаря на всички съвременни изисквания за болничен софтуер, включително сигурност на данните, съвместимост със здравни информационни системи, както и съответствие с националните и международни стандарти за антимикробна лекарствена употреба и отчетност.

IV. РЕЗУЛТАТИ

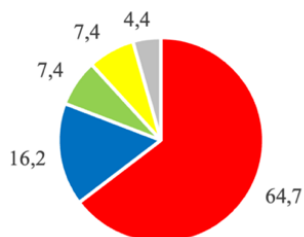
1. Резултати от проведеното проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационална употреба на АБС – онлайн анкета

При провеждането на онлайн анкетата, 60.3% от анкетираните лекари споделиха, са предписали антибиотик на пациент през последните 10 дни, 26.5% - през последните 3 месеца, а 7.4% - в рамките на последната 1 година.

Най-силно влияние върху вземането на решение за емпирично лечение или профилактика с антибиотик оказват препоръки от ръководства/учебници за лечение на инфекции (64.7%), а на второ място - предишен опит с подобни пациенти (16.2%). В по-малък процент влияние оказва локалната антибиотична политика на лечебното заведение (ако има такава), като със същия процент влияние се оказва и примерът за терапевтично поведение от колеги с по-голям клиничен опит (7.4%) (фигура 1).

Фигура 1. Процентно разпределение на факторите, влияещи най-силно върху вземане на терапевтично решение от анкетираните лекари при употреба на АБС

Процентно разпределение на факторите, влияещи най-силно при взимане на решение за емпирично лечение с антибиотик



- Препоръки от ръководства/учебници за лечение на инфекции
- Предишен опит с подобни пациенти
- Примерът за терапевтично поведение от колеги с по-голям клиничен опит
- Локалната антибиотична политика на лечебното заведение (ако има такава)
- Друго

Данните за локалната антимикробна лекарствена резистентност винаги се съобразяват при вземане на терапевтично решение само от 19% от анкетираните лекари, 49% от тях ги съобразяват понякога, а 32% никога не ги използват (фигура 2).

Фигура 2. Честота на използване на данни за локалната антибиотична резистентност при вземане на терапевтично решение от анкетираните лекари



47% от интервюираните лекари съобщават, че нямат лесен достъп до данни за локалната антимикробна лекарствена резистентност на тяхното лечебно заведение, а 25% от тях дори не са опитвали да намерят подобни данни. 89.7% от лекарите съобщават, че ако имат по-лесен достъп до данни за локалната антимикробна лекарствена резистентност, това би променило терапевтичното им поведение при емпиричното лечение на бактериални инфекции и антибиотична профилактика при хирургични интервенции.

Относно използваните източници за осъвременяване на познанията във връзка с антибиотиците, Кратките характеристики на продуктите (КХП) се използват в най-голяма степен от анкетираните лекари (65% от анкетираните използват КХП като източник на информация), следвани от научни статии и публикации (50% от анкетираните), медицински учебници и помагала (46% от анкетираните), информация от колегите микробиолози (37% от анкетираните), симпозиуми и конференции (26% от анкетираните). В най-малка степен (но все пак значимо) според анкетираните им оказва влияние информация, предоставена от посещаващите ги медицински представители (15% от анкетираните) (фигура 3).

Фигура 3. Използвани източници на информация за осъвременяване на познанията на анкетираните лекари, свързани с АБС



Въпреки че 66.2% от анкетираните лекари оценяват своите познания относно АБС като задоволителни, а 8.8% дори като отлични, по-малко от половината (44.1%) бяха запознати с фармакокинетичните и фармакодинамични (Pk/PD) параметри $T > MIC_{90}$, $Stax/MIC_{90}$ и AUC/MIC_{90} и значението им за оптимизиране употребата на АБС.

52.9% от анкетираните лекари съобщиха, че темата за антимикробна лекарствена резистентност е била повдигната в техните лекарски колективи сравнително скоро (през последните 3 месеца), при 30.9% от лекарските колективи е била повдигана отдавна, а при 16.2% - изобщо не е била повдигана. 55.9% от лекарите не бяха запознати с Политиките за ограничаване на антимикробната резистентност в Националната здравна стратегия до 2030 г. и/или Националната програма по антимикробна лекарствена резистентност и рационална употреба на антибиотиците 2024-2027 г.

Колаборацията със специалисти по Микробиология е ключова за създаване, налагане и мониториране на национална или локална антибиотична политика, но 13.2% от анкетираните споделиха, че класифицират колаборацията им с колеги от микробиологичния сектор на тяхното лечебно заведение като липсваща, 14.7% като рядка и неефективна, 32.4% като рядка, но полезна, 4.4% като честа, но неефективна и 35.3% като честа и ефективна (фигура 4).

Фигура 4. Процентно разпределение на оценката на колаборацията с микробиологичния сектор на лечебното заведение на анкетираните лекари



88% от анкетираните лекари не ползват дигитални софтуерни решения при лечение на бактериални инфекции (като приложения за decision-support, калкулатори на дози и рисковете и др.). 100% от анкетираните лекари твърдят, че имат готовност да пробват и ползват в ежедневноста си практика ново софтуерно приложение с напътствия за емпирично антибиотично лечение.

2. Резултати от проведеното проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационална употреба на АБС - индивидуални интервюта

След оценка на събраната информация от индивидуалните интервюта бяха направени следните наблюдения и изводи относно нагласите, практиките и организационните фактори, свързани с употребата на антибиотици в болничната медицинска практика в България:

- Липсват лесно достъпни и/или редовно актуализирани национални и местни (болнични) насоки за предотвратяване и лечение на бактериални инфекции;
- Липсва лесно достъпна информация относно локалната бактериална етиологичната структура и локалната антимикробна лекарствена резистентност, необходима за взимане на правилно решение при емпирично лечение и

- профилактика на бактериалните инфекции;
- Наблюдава се недостатъчна информираност сред лекарите относно сравнителната ефективност и безопасност на наличните антибиотици и/или съвременните подходи за оптимално приложение на антибиотици въз основа на установени фармакокинетични и фармакодинамични (PK/PD) параметри;
 - Липсва регулярна и ефективна колаборация на лекуващите лекари със специалисти по антибиотична терапия като микробиолози и клинични фармаколози;
 - Има неефективност на болничните комисии по лекарствената политика;
 - Липсва системно наблюдение и контрол на употребата на антибиотици от началниците на болничните отделения и болничното ръководство;
 - Липсват софтуерни решения за дигитализиране на местните политики за управление на антибиотиците и за контрол и мониторинг на антибиотичната употреба.

На база проведеното проучване посредством количествени и качествени методи с широк кръг лекари от различни медицински специалности в България се оформи ясна и многопластова картина на съществуващите бариери и предизвикателства, свързани с рационалната антибиотична употреба в болнични условия в България.

1. Липсата на влияние на фактора локална антибиотична резистентност върху вземането на терапевтичното решение, използването на често неактуализирани медицински източници и влияние на поведението на други хора (колеги, фармацевтични представители) върху терапевтичното решение;
2. Необходимост от осигуряване на лесен достъп на медицинските специалисти до данни за локалната антибиотична резистентност;
3. Необходимост от разработване на локални ръководни принципи за рационална антибиотична употреба, приложими за всяко отделно болнично заведение (в допълнение към общите принципи на национално ниво);
4. Необходимост от интердисциплинарен подход при лечението на инфекциозните заболявания, включващ лекуващ лекар, микробиолог и клиничен фармаколог;

5. Необходимост от непрекъснато осъвременяване на познанията на медицинските специалисти относно принципите за рационална терапия с АБС, специално насочени към най-често допусканите грешки при предписването на АБС;
6. Необходимост от внедряване на софтуерни решения за дигитализиране на управлението на антибиотичните политики в болниците, с оглед осигуряване на бърз и улеснен достъп на медицинските специалисти до обективна и актуална информация относно АБС, както и подобряване на мониторинга и контрола на антибиотичната употреба.

Получените отговори от проведените интервюта потвърдиха хипотезата, че въпреки повишеното внимание към темата за антимикробната лекарствена резистентност (АМР) през последните години, в практиката липсват критични структурни и организационни механизми за прилагането на ефективна антибиотична политика на локално ниво.

3. Резултати от ретроспективно проучване на употребата на АБС за хирургична профилактика в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

3.1 Обща оценка на качеството на провежданата АХП

В периода 07.11 – 29.11.2022 г. беше извършен одит на провежданата антибиотична хирургична профилактика (АХП) в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“. От общо 98 прегледани болнични досиета на пациенти, хоспитализирани в Клиниката през месец октомври 2022 г., 68 случая отговаряха на критериите за включване в анализа, а именно - оперативно лекувани пациенти, за които има индикации за провеждане на АХП според локалните ръководни принципи (ЛРП), утвърдени в клиниката през 2017 г.

Оценката на всеки отделен случай беше извършена спрямо предварително дефинирани чек-лист параметри и критерии за съответствие с ЛРП, описани в секция Материали и методи.

Резултати от анализираниите 68 случая (фигура 5) - 8 случая (12%) получиха оценка „Добра“, 35 случая (51%) получиха оценка „Задоволителна“ и 25 случая (37%) получиха оценка „Недобра“.

Фигура 5. Оценка на анализирани случаи при провеждане на одит на извършваната антибиотичната хирургична профилактика в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ през месец октомври 2022 г.



Тези резултати подчертават значителен процент отклонения от утвърдените локални стандарти за АХП, като може да се направи извод, че само 1 на всеки 8 пациенти получава антибиотична профилактика в пълно съответствие с добрата клинична практика и наличните утвърдени ЛРП.

3.2. Основни наблюдения и изводи относно провежданата АХП в Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

На база на индивидуалните оценки по чеклист формата и допълнителния клиничен преглед на документацията, бяха установени няколко повтарящи се модела на нерационална практика при провеждането на антибиотичната хирургична профилактика в Клиниката по хирургия:

- Наблюдава се прекомерна употреба на трето поколение цефалоспорини (Ceftriaxone) при липса на индикация за такава, вместо употреба на първо поколение (Cefazolin) спрямо ЛРП
- Наблюдава се неоправдано дълго приложение на АБС след извършване на операциите (с продължителност на приложение от 48 ч. или 72 ч., често и над 72

- ч.) при липса на данни за постоперативни раневи инфекции, фебрилитет, левкоцитоза и други индикации за антибиотична терапия
- Наблюдава се неоправдано приложение на Flagyl® (Metronidazole) при липса на индикации за необходимост от покритие на анаеробна флора, както и обратното – липса на приложение при необходимост от покритие на анаеробна флора
 - Наблюдава се прилагане на антибиотичната хирургична профилактика нерационално относно времето на приложение (напр. постоперативно)
 - Наблюдава се неоправдано прилагане на антибиотична хирургична профилактика при операции като лапароскопски холецистектомии
 - Наблюдава се неоправдано използване на Ciprofloxacin и Levofloxacin за профилактика при липса на данни за алергии към бета-лактами

Анализът откри и значителни пропуски в клиничната документация, които затрудняват както оценката на проведената АХП, така и възможността за вътрешен контрол и проследимост:

- Липса на резултати от микробиологичен анализ в ИЗ (Историята на заболяването)
- Липса на информация относно точния момент на приложение на АБС/комбинацията от АБС за профилактика спрямо началото на операцията
- Липса на информация за повтаряне на дозата на АБС/комбинацията от АБС в хода на операцията
- Липса на информация относно продължителност на инфузията

Резултатите от одита, проведен в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, потвърждават и допълват наблюденията от качествено и количественото проучване сред медицинските специалисти и показват, че дори при наличие на локални ръководни принципи, липсата на лесен достъп до тях, липсата на дигитализирана подкрепа при вземането на решения и недостатъчният контрол върху реалното им прилагане водят до чести и повтарящи се нарушения на добрите практики и следването на ЛРП.

Тези данни бяха критично необходими при формулирането на ключовите функционалности на създаденото в рамките на дисертационния труд софтуерно

приложение за дигитализиране на управлението на болничната антибиотична политика, като например включване на модул за бърза препоръка на антибиотик според локалните ЛРП и автоматизирани напомнания за продължителност на профилактиката.

4. Резултати от представяне на одитния анализ, последващото обучение и въвеждане на прототип на дигитално приложение в клиничната практика на Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

4.1 Представяне на одитния анализ и препоръките за оптимизиране провеждането на АХП в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

След завършване на одита на провежданата АХП в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ и анализа на честотата и характера на отклоненията от утвърдените локални ръководни принципи, резултатите бяха представени на кръгла маса-семинар, в която участваха хирурзи, анестезиолози и медицински сестри от Клиниката.

Основни акценти бяха поставени върху:

1. Ceftriaxone следва да се прилага за АХП само при тежки операции на дебело черво и ректум и/или при висок ASA индекс. В останалите случаи да се прилага Cefazolin.
2. Приложението на АБС/комбинация от АБС за хирургична профилактика да не е за повече от 24 ч., освен ако няма индикации за необходимост от антибиотична терапия.
3. Да не се прилага Flagyl при операции, при които няма нужда от покриване на анаеробна флора.
4. Да се прекрати изцяло практиката за прилагане на антибиотична–профилактика постоперативно
5. Да не се провежда антибактериална хирургична профилактика при лапараскопски холецистектомии.
6. Ciprofloxacin и Levofloxacin да се прилагат за профилактика само при налична алергия към бета-лактамни антибиотици.
7. Резултатът от микробиологичното изследване да се прилага в Историята на заболяването.
8. В анестезиологичния лист или в оперативния протокол да се вписва информация

относно точния момент на приложение на антибиотика/комбинацията за профилактика спрямо началото на операцията, както и точния час при приложение на допълнителни дози от АБС, когато такава се налага (при операции с продължителност над 3 часа, при кръвозагуба над 1,5 л., при вливания над 15 мл/кг, при ASA индекс по-голям или равен на III)

9. Да се интегрира прототип на интерактивно софтуерно приложение (съответваща система) за персонализиране и оптимизиране на антибиотичната употреба при хирургична профилактика в клиниката по хирургия

Таблица 6. Конкретни препоръки за приложение на допълнителни дози на антибиотичните средства спрямо анализирания пропуск при следване на ЛРП при провеждане на АХП в Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“:

АБС	Доза	Допълнителни дози при налични показания
Cefazolin	2.0 g i.v.	След 4-6 часа
Metronidazole	500 mg i.v.	След 6-8 часа
Ceftriaxone	2 g i.v.	След 12 часа
Ciprofloxacin (само при алергия към бета лактами)	400 mg i.v.	След 12 часа

4.2 Резултати от въвеждане на прототип на дигитално приложение в клиничната практика на Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

По време на кръглата маса-семинар беше представен прототип на дигиталното приложение Amira[®], разработена специално за нуждите на Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“. Прототипът беше създаден с цел дигитализиране на утвърдените през 2017 г. локални ръководни принципи за АХП, като предоставяше на хирурзите бърз достъп до препоръки за избор на антибиотик, доза, дозов режим, време на приложение и продължителност на провежданата АХП.

Прототипът съдържа следните функционалности:

1. Компонент за подпомагане на вземането на терапевтично решение (Clinical Decision support tool - prototype), даващ препоръки за провеждане на АХП, базирани на предварително създадените през 2017 г. ЛРП. Целта на компонента бе да се подпомогне изборът на подходящ антибиотик, дозировка, дозов режим и продължителност на

приложение, като се вземат предвид фактори като тип операция и индивидуалните характеристики на пациента.

2. Информационен модул (Information tool - prototype), даващ бърз достъп до:

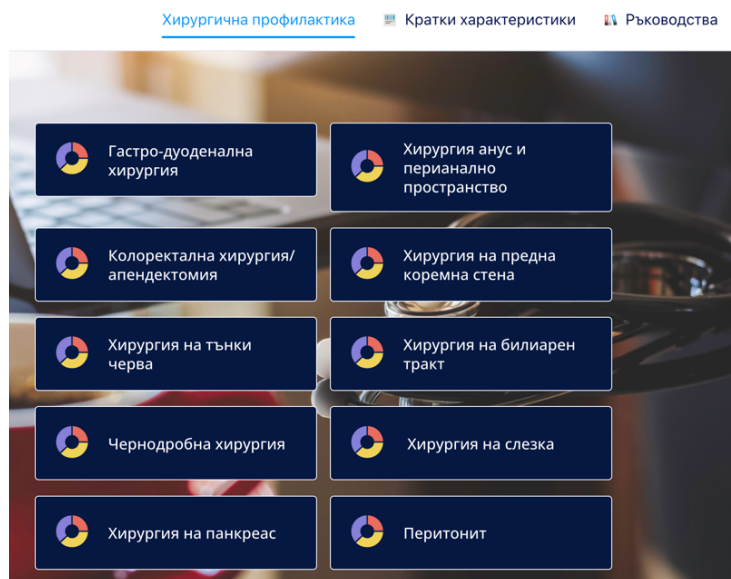
- Локалните ръководни принципи за провеждане на АХП, както и световни и национални ръководства по Хирургия (под формата на PDF)
- Кратките характеристики (SmPC – Summary of Product Characteristics) на наличните в Клиника по хирургия антибиотици (под формата на PDF)

В прототипа на компонента за подпомагане на вземането на терапевтичното решение се включиха следните групи хирургични операции и съответно хирургични интервенции (фигура 6):

- Гастро-дуоденална хирургия
- Колоректална хирургия/апендектомия
- Хирургия на тънки черва - Тънкочревен илеус (обструкция); Тумори – радикално отстраняване; Дивертикулоектомии; Фистули – резециране и термино-терминални анастомози на здравите краища; Друго
- Чернодробна хирургия - Третиране на травми; Дренажи на абсцеси; Кистектомии; Ехинококцемии със или без перикистектомии; Атипични резекции; Сегментарни резекции; Лобектомии; Хемихепатектомии; Чернодробна трансплантация; Други
- Хирургия на билиарен тракт - Лапароскопска холецистектомия; Холангит; Ендоскопска ретроградна хилангиопанкреатография (ЕРПХГ); Друго
- Хирургия на слезка - Тотална спленектомия; Частична спленектомия; Спленорафии; PAIR-пункции; Друго
- Хирургия на панкреас - Некректomie при остър панкреатит; Дренаж на абсцеси, кисти, фистули; Рак на панкреаса – радиакални; Рак на панкреаса – палиативни; Друго
- Хирургия на анус и перианално пространство - Анални фисури; Перианални фистули; Перианални абсцеси; Пилонидални синуси и кисти; Хемороиди; Рак на ректум и анус; Ректален пролапс; Други
- Хирургия на предна коремна стена - Ингвинална херния; Феморална херния; Пъпна херния; Епигастрална херния; Шпигелова херния; Постоперативна

херния; Абдоминопластики; TAR; Друго

- Перитонит с най-вероятен произход – Апендицит; Следоперативен перитонит; Възпаление или нараняване на червата; Лезия на билиарен тракт и панкреас; Лезия на женските полови органи; Лезия на мъжките полови органи



Фигура 6. Визуализация на разделението на хирургичните операции по групи в прототипа на компонента за подпомагане на вземането на терапевтично решение, създаден за нуждите на Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

В медицинския алгоритъм бяха включени различни въпроси (фигура 7) за персонализиране на дадената препоръка спрямо конкретния пациент, като например:

- “Пациентът има ли алергия към дадена група АБС?”
- “Телесно тегло?” – за персонализиране на дозата на някои АБС като Vancomycin, Gentamicin, Amikacin
- „Пациентът има ли рискови фактори и/или доказан MRSA?“ (рискови фактори – анамнеза за MRSA инфекция в миналото, чест или дълъг престой в болница с високи нива на MRSA, престой в старчески дом).

Фигура 7. Визуализация на задаваните от прототипа въпроси за персонализиране на препоръката спрямо характеристики на пациента в прототипа на Компонента за подпомагане на вземането на терапевтично решение, създаден за нуждите на Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Хирургия на тънки черва

Моля посочете дали се касае за: *

Тънкочревен илеус (обструкция) ▾

Има ли рискови фактори за и/или доказан MRSA? (рискови фактори - анамнеза за MRSA инфекция в миналото, чест или дълъг престой в болница с високи нива на MRSA, престой в старчески дом) *

Не

Да

Килограми на пациента: *

100

Пациентът има ли алергия към бета-лактами? *

Не

Да

В зависимост от посочените от лекаря отговори дадената препоръка за АХП се генерира и променя в реално време (фигура 8) и включва име на АБС (или комбинация от АБС) с информация относно подходяща доза, дозов режим, начин и време на приложение, време на приложение на допълнителни дози при необходимост (при операции с продължителност над 3 часа; при кръвозагуба над 1,5 л.; при вливания над 15 мл/кг; при ASA индекс по-голям или равен на III).

Фигура 8. Визуализация на препоръката за провеждане на АХП спрямо посочена операция и характеристиките на пациента в прототипа на Компонента за подпомагане на вземането на терапевтично решение, създаден за нуждите на Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

● ПРОФИЛАКТИКА НА ПЪРВИ ИЗБОР:

✓ **Clindamycin** i.v. 600 mg чрез 30 минутна инфузия (не по-бързо от 30 mg/min) 30 мин. преди операцията *разтворени в 50 ml разтворител*

! + В КОМБИНАЦИЯ С

✓ **Metronidazole** 500 mg i.v. чрез 20 минутна инфузия по време на въвеждането в анестезия

! + В КОМБИНАЦИЯ С

✓ **Vancomycin** 1200 mg i.v. чрез 90 минутна инфузия 60 минути преди операцията - ампула/и от 1 g, разтворена/и във вода за инжекции (20 ml), от които да се приложат **24 ml** на пациента, *(допълнително разредени в поне 200 ml разредител)*

⌚ При необходимост комбинацията да се повтори в същите дози - *Clindamycin след 4 ч., Metronidazole и Vancomycin след 6 часа - при операции > 3 ч.; кръвозагуба > 1,5 л; вливания > 15 ml/kg; ASA индекс ≥3*

В прототипа на дигиталното приложение беше интегрирана и информация, свързана с препоръчаните АБС, като много чести, чести и нечести нежелани лекарствени реакции, както и клинично значими лекарствени взаимодействия. Допълнително, прототипът предоставя информация за най-вероятните патогени, които трябва да бъдат покрити при провеждането на различните видове хирургични интервенции.

Предоставянето на тази информация в реално време, по структуриран и леснодостъпен начин подпомага клиницистите при вземането на решения, свързани с употреба на АБС, които да са съобразени с ЛРП, особено в условия на спешност или несигурност. Посредством информационните модули в прототипа се целеше намаляване на риска от неразпознати НЛР и потенциални лекарствени взаимодействия, което пряко би допринесло за повишаване на безопасността на пациентите и качеството на антибиотичната профилактика.

Прототипът на приложението беше представен, разяснен и инсталиран на мобилните устройства на лекарите от Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“. Поставиха се цели за използването му в клинични условия в рамките на поне 1 месец, като докторантът поддържаше активен контакт с тях в рамките на тестовия период, провеждайки ежеседмична комуникация с цел проследяване на употребата, решаване на технически затруднения и събиране на наблюдения „на терен“.

В края на едномесечния тестови период беше извършен анализ на обратната връзка както чрез данните, въведени в прототипа, така и чрез индивидуални интервюта с участващите лекари, прегледали и използвали прототипа.

Количествени резултати, събрани от прототипа на приложението:

- **Общ брой регистрирани използвания на приложението:** 18 пъти за 1 месец (Уточнение – Поради необходимост от натискане на бутон „изпращане“ за събиране на данни след получаване на препоръката се установи по-нисък брой регистрирани използвания спрямо реалните, съобщени от лекарите по време на индивидуалните интервюта)
- **Разпределение според вида операция:** Хирургия на билиарен тракт – 4 случая (от които 3 лапароскопски холецистектомии); Хирургия на предна коремна стена – 4 случая (от които 3 ингвинални хернии); Перитонит – 4 случая; Гастродуоденална хирургия – 3 случая; Колоректална хирургия/апендектомия – 2 случая; Хирургия на анус и перианално пространство – 1 случай
- **Оценка за полезност (по скала на Likert 1-5) – Обща оценка 4.86:**
- **Брой получени възражения или откази за следване на препоръка: 0**

По време на тестовия период беше събрана индивидуална устна и писмена обратна връзка от хирурзите:

- **Основен практически проблем:** липсата на **Cefazolin** в болничната аптека, което затруднява изпълнението на препоръките от приложението и компрометираща пълната му функционалност.
- **Предложения от лекарите за усъвършенстване на логиката и интерфейса:**
 - Включване на разделение между планови и спешни операции;
 - Отделяне на лапароскопски от конвенционален подход;
 - Добавяне на нова категория – операции на ретроперитонеалното пространство;

- Включване на отворени операции при калкулозен холецистит (планов/спешен);
- Въвеждане на въпрос за налично предоперативно антибиотично лечение – наличие и вид на АБС;
- Разширяване на приложението с препоръки за антибиотична профилактика при специфични нехирургични клинични ситуации – напр. кървене от ГИТ, гръдни травми, панкреатит.

Получената информация беше важна за промяна в ЛРП, както и за адаптирането на логиката, дизайна и функционалностите в окончателната версия на приложението Amira®.

Общи изводи, които се направиха след приключване на тестовия период на прототипа:

- Прототипът демонстрира лесна приложимост и добра приемственост от страна на клиницистите, което се отразява както в количествените оценки (100% положителни), така и в липсата на възражения относно препоръките при провеждането на индивидуални интервюта.
- Функционалността на прототипа е оценена като полезна и лесна за използване в клинична обстановка, включително при спешни и рутинни хирургични интервенции.
- Практически бариери, като липсата на конкретен антибиотик (Cefazolin), са външни спрямо самия прототип, но имат ключово значение за пълното му прилагане и подчертават необходимостта от координация с болничната аптека и ръководство на Клиниката и лечебното заведение.
- Получените предложения разкриват нуждата от по-фино структуриране на алгоритъма, адаптиран спрямо хирургичния контекст, тип достъп и предшестващо лечение – което беше отчетено при разработката на финалната версия на приложението Amira®.

5. Резултати от анализ на микробиологични данни във връзка с изграждане на нови локални ръководни принципи за провеждане на антибактериална хирургична профилактика в Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”

5.1 Микробиологичен профил на постоперативните инфекции: най-чести изолати от раневи секрети на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги

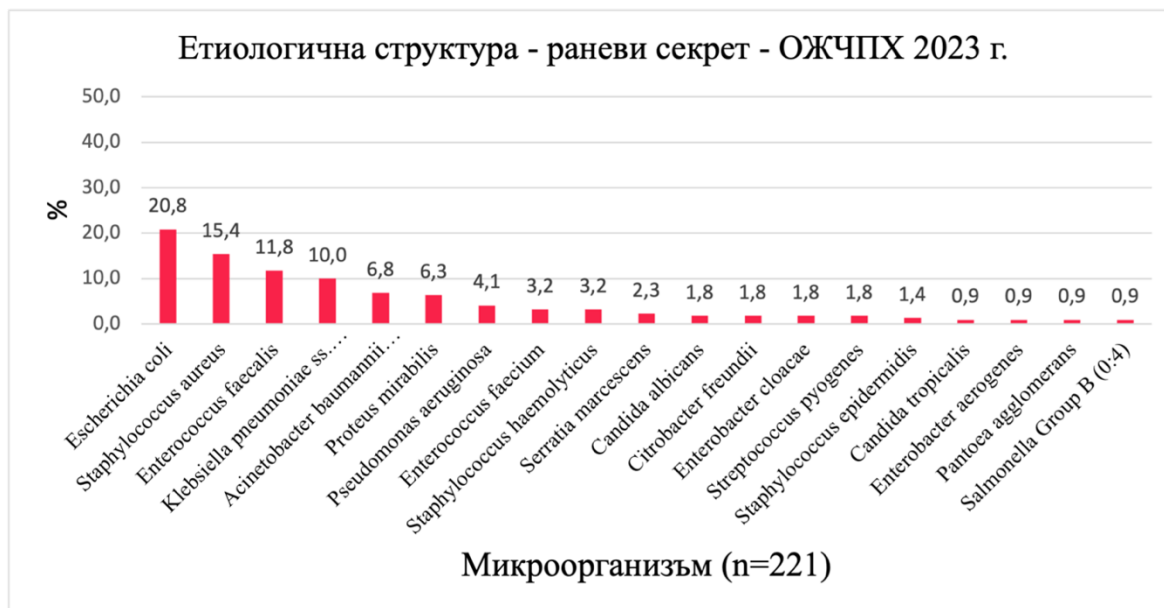
Странски” за 2023 г.

В рамките на настоящия труд бяха анализирани и дигитализирани сурови микробиологични данни от изолати на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” за периода януари – декември 2023 г., предоставени от Лабораторията по клинична микробиология на лечебното заведение. Анализирани бяха общо 221 проби от раневи секрет на пациенти от Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ и 452 проби от раневи секрет на пациенти от Отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“

Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия (ОЖЧПХ)

Най-честите причинители на постоперативни раневи инфекции в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” за 2023 г. са представители на ентеробактерии (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*), грам-положителни коки (*S. aureus*, *Enterococcus spp.*), както и неферментиращи бактерии (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*), което подчертава полимикробния характер на постоперативните раневите инфекции в тази хирургична популация (фигура 9).

Фигура 9. Етиологична структура на микробиологични проби от раневи секрет за периода януари-декември 2023 г. на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”



Отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия (ОКГСХ)

При анализ на микробиологични данни на раневи секрети от Отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” се установи преобладаване на подобен на ОЖЧПХ бактериален спектър, но с по-голям дял на *Proteus mirabilis* (фигура 10), което може да отразява особеностите на операциите в областта на ректума и перинеума. Отново се откроява преобладаване на чревна флора и анаеробно-съпътстващи патогени – важна насока при избор на подходящо профилактично покритие с АБС

Фигура 10. Етиологична структура на микробиологични проби от раневи секрет за периода януари-декември 2023 г. на Отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”



И в двете отделения най-честите изолати са грам-положителни коки и ентеробактерии, което подчертава нуждата от АБС/комбинация от АБС с широк спектър, покриващ грам-положителни и грам-отрицателни бактерии при провеждане на АХП. Наличието на *Enterococcus* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* в значим дял от случаите изисква прецизен избор на антибиотик, тъй като те често демонстрират високи нива на резистентност към бета-лактамни антибиотици.

Анализираните данни от Лабораторията по клинична микробиология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ потвърждават необходимостта от актуализиране на локалните ръководни принципи въз основа на реални микробиологични профили, а не само на

национални или международни ръководства. Разликите в спектъра между отделенията предполагат нужда от персонализиране на препоръките за АХП по отделения, а не универсален подход за дадено лечебно заведение.

Cefazolin е първо поколение цефалоспорин с добра активност срещу грам-положителни коки (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*) и някои грам-отрицателни като *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*. Подходящ е за хирургична профилактика в операции на коремната стена, жлъчни пътища, гастроинтестинален тракт, особено когато локалната резистентност е под 30% (което трябва да се потвърди с МИС/чувствителност). Има добър профил на безопасност, кратък полуживот, ниска цена и подходяща фармакокинетика за АХП (осигурява високи тъканни нива).

В конкретния случай за избор на Cefazolin като първа линия на АХП за Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” има някои условия:

- Голям процент от изолатите са *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, и тъй като Cefazolin не покрива ентерококи, при значим дял на *Enterococcus spp.* (над 10%), това може да бъде уязвимост в ефективността на провежданата на АХП. Допълнително се наблюдава честа изолация на *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, съответно при висок риск от колонизация или инфекции с тези патогени, Cefazolin няма да бъде достатъчен за покритие, тъй като няма ефективност срещу тези микроорганизми.
- При анаеробна флора (особено в колопроктология), Cefazolin няма анаеробно покритие, така че трябва задължително да се комбинира с Metronidazole, ако операцията носи висок риск от анаеробни инфекции (напр. операции на ректум)

В обобщение, Cefazolin е подходящо АБС на първи избор при провеждането на АХП в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”, при положение, че:

- локалната чувствителност на *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* персистира достатъчно висока (под 30% резистентност), което следва да бъде уточнено;
- се комбинира с Metronidazole при операции с риск от анаеробна флора (особено в колопроктологията);

- пациентът не е високорисков за ентерококова или псевдомонасна инфекция (рискови фактори са предходна инфекция с *Enterococcus* или *Pseudomonas*; хоспитализация за повече от 5 дни, престой в интензивно отделение, имунокомпрометирани пациенти) – в противен случай трябва да присъства активен срещу *Enterococcus spp.* антибиотик (напр. ампицилин, ванкомицин) и/или антибиотик с антипсевдомонасно покритие (напр. пиперацилин/тазобактам, цефепим) – в изключителни случаи и само след консултация с микробиолог

5.2 Антимикробна лекарствена резистентност на водещите бактериални изолати на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” за 2023 г.

Въз основа на анализирани данни от 221 проби от раневи секрети, бяха определени основните бактериални патогени и тяхната антибиотична чувствителност. Целта на този анализ беше да се оцени клиничната приложимост на различни АБС за провеждане на предоперативна антибиотична профилактика (АХП), при условие, че резистентност над 30% се счита за алармираща и следва да изключва съответния АБС от препоръките.

Антибиотична чувствителност на основните бактериални патогени:

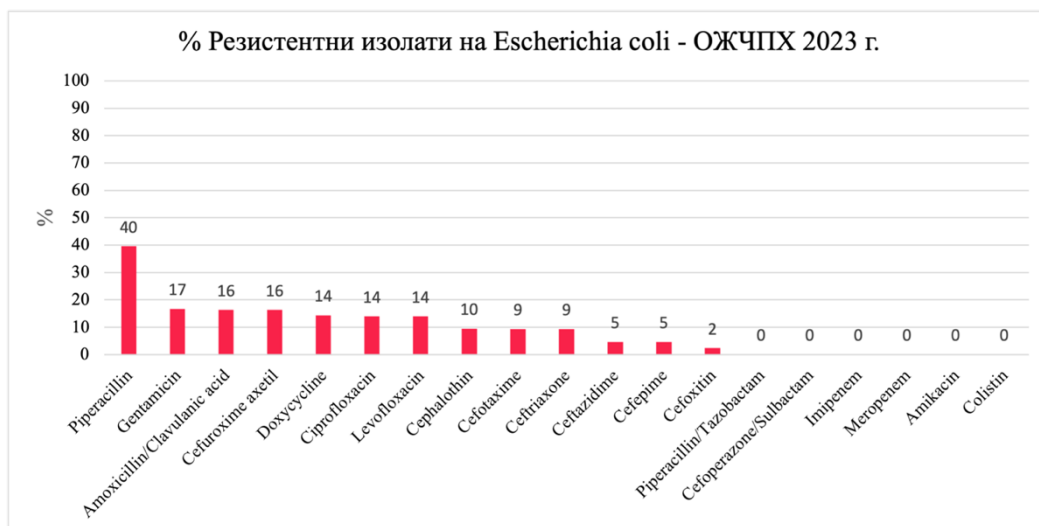
1. *Escherichia coli* (честота 20.8%)

Escherichia coli е водещият изолат от раневи инфекции в отделението, представлявайки 20,8% от всички проби. Анализът на антимикробната чувствителност показва запазена чувствителност към редица антибактериални средства, включително пеницилини с инхибитори на β -лактамаза, цефалоспорини от второ до четвърто поколение и аминогликозиди (фигура 11).

Резистентността към амоксицилин/клавуланова киселина е 16%, към цефуроксим – 16%, а към цефалотин (аналог на цефазолин) – 10%. Цефотаксим и цефтриаксон показват резистентност под 10%. Особено показателен е фактът, че не се отчита резистентност към пиперацилин/тазобактам, цефоперазон/сулбактам, карбапенеми (имипенем, меропенем) и амикацин. Това подчертава широкия спектър на запазена ефективност на тези агенти спрямо *E. coli* в локален контекст.

Резистентността към пиперацилин без инхибитор е 40%, което значително надхвърля предварително заложения праг от 30% и налага ограничаване на неговата употреба. Ниските стойности на резистентност към цефалоспорици подкрепят целесъобразността на използване на цефазолин за предоперативна профилактика при нискорискови пациенти, при които не се очаква инфекция с мултирезистентни грам-отрицателни патогени.

Фигура 11. Процент на резистентни изолати на *Escherichia coli*, изолиран от микробиологични проби от раневи секрет за периода януари-декември 2023 г. на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”



2. *Staphylococcus aureus* (честота 15,4%)

S. aureus е вторият най-чест изолат от раневи инфекции в отделението, идентифициран в 15,4% от пробите. Налице е висока честота на резистентност към пеницилин G (73%), което е очаквано, като се има предвид повсеместното разпространение на β -лактамаза-продуциращи щамове. Значителна резистентност се установи и към еритромицин (39%), което ограничава неговата приложимост при профилактични режими (фигура 12).

Чувствителността към клиндамицин е сравнително запазена (резистентност под 30%) и остава над заложения праг. Маркерът за метицилин-резистентни щамове – цефокситин – показва ниска резистентност (6%), което предполага, че повечето щамове в

отделението са MSSA (meticillin-susceptible *S. aureus*). В тази връзка, цефазолин остава адекватен избор за профилактика. Активността на ванкомицин, линезолид и аминогликозиди е запазена (0–12% резистентност). Наличието на MSSA като доминиращ подтип прави първото поколение цефалоспорино логичен избор за профилактика, а гликопептидите и оксазолидиноните следва да се резервират за специфични случаи с установен MRSA риск.

Фигура 12. Процент на резистентни изолати на *Staphylococcus aureus*, изолиран от микробиологични проби от раневи секрет за периода януари-декември 2023 г. на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”



3. *Enterococcus faecalis* (11.8%)

E. faecalis е третият по честота изолат, с дял от 11,8%. Този микроорганизъм се характеризира с естествена устойчивост към много от β -лактамите, основно цефалоспорино. От изследваните антибиотици, особено висока резистентност е наблюдавана към флуорохинолони – 42% към ципрофлоксацин, левофлоксацин и norfloxacin. Гранична е и резистентността към гентамицин (приложен във висока доза) – 30% (фигура 13).

За разлика от това, активността на ванкомицин, тейкопланин и линезолид е напълно запазена (0% резистентност), което потвърждава тяхната роля в лечението на установени инфекции, но ограничава използването им за рутинна профилактика.

Цефазолин, както и останалите цефалоспорино, не покриват *Enterococcus spp.*. Това

налага повишено внимание при пациенти с висок риск от ентерококова инфекция (напр. след колоректална хирургия, продължителна хоспитализация или имunosупресия), при които може да се наложи използване на алтернативни агенти, като ампицилин или ванкомицин.

Фигура 13. Процент на резистентни изолати на *Enterococcus faecalis*, изолиран от микробиологични проби от раневи секрет за периода януари-декември 2023 г. на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”



4. *Klebsiella pneumoniae* (честота 10,0%)

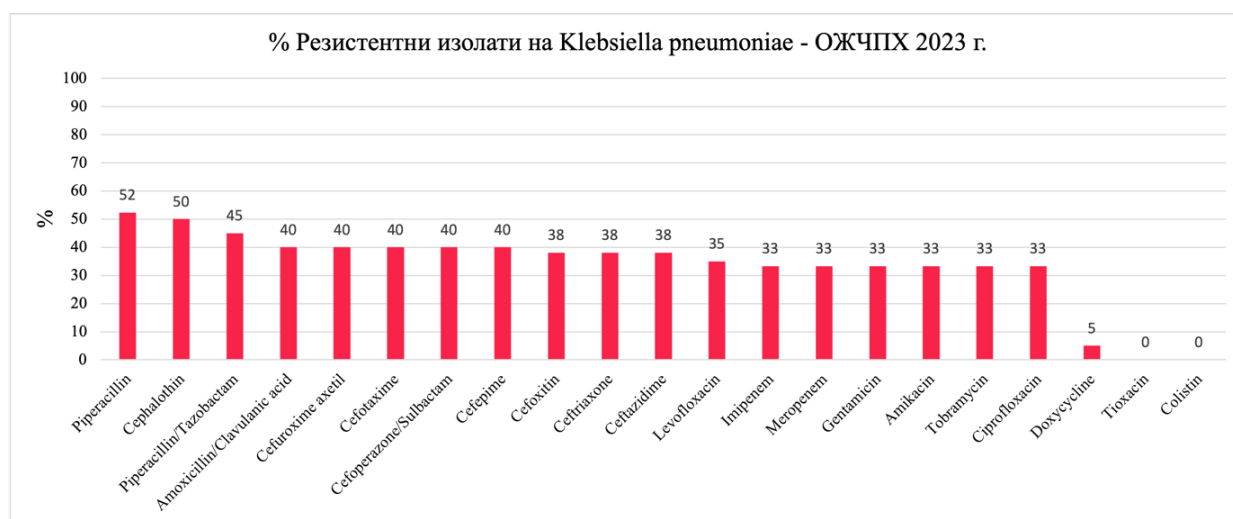
K. pneumoniae показва значителна антимикробна лекарствена резистентност в локалния контекст. Резистентност над 30% е наблюдавана към повечето β -лактами, включително Piperacillin (52%), цефалоспорини от второ до четвърто поколение (38–40%) и комбинации с β -лактамазни инхибитори, като Piperacillin/Tazobactam (45%) и Amoxicillin/Clavulanic acid (40%). Подобни стойности се отчитат и за флуорохинолони (Levofloxacin, Ciprofloxacin – 33%) и Amikacin (33%) (фигура 14).

Резистентността към карбапенеми (Imipenem, Meropenem – 33%) също е на гранични нива, което е тревожен сигнал за възможно наличие на CRE-продуциращи щамове. Само към Doxycycline (5%) и Colistin (0%) показват запазена чувствителност, но тези АБС не са подходящи за профилактична употреба, поради фармакокинетични и фармакодинамични ограничения и/или повишен риск от токсичност. Doxycycline е бактериостатичен агент, поради което е неходоходящ за целите на АХП. Colistin е резервен антибиотик, предназначен

за лечение на мултирезистентни инфекции и се характеризира с нефротоксичност и невротоксичност, което изключва употребата му в профилактичен контекст. Нито един от тези агенти не е одобрен като средство за хирургична профилактика в международните ръководства (напр. WHO 2016, CDC 2017, ASHP 2013).

Предвид широкоспектърната резистентност, *K. pneumoniae* не може да бъде покрит ефективно с рутинни профилактични режими, включително с Cefazolin, което изисква индивидуализиран подход със задължителна консултация с микробиолог при пациенти с установен риск.

Фигура 14. Процент на резистентни изолати на *Klebsiella pneumoniae*, изолиран от микробиологични проби от раневи секрет за периода януари-декември 2023 г. на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”



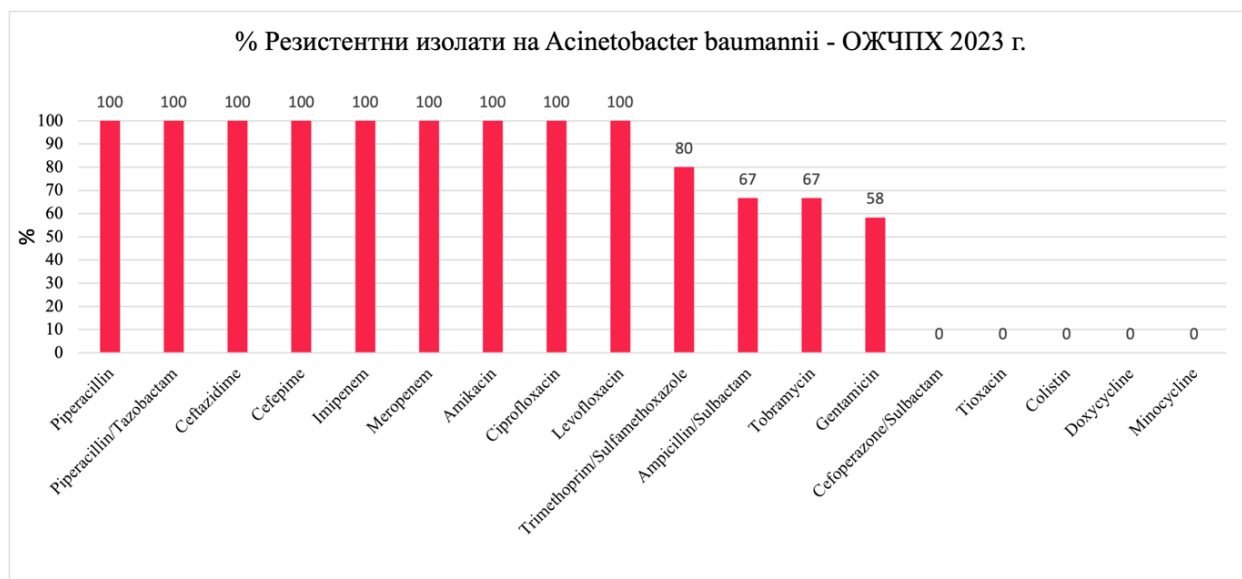
5. *Acinetobacter baumannii* (6,8%)

Acinetobacter baumannii е патоген с изключително висок потенциал за множествена лекарствена резистентност. Всички изолати в представената извадка показват 100% резистентност към почти всички използвани антибактериални класове – β -лактами (вкл. карбапеними), аминогликозиди, флуорохинолони и сулфонамиди. Частична активност е отчетена при ампицилин/сулбактам (33%), докато чувствителността се запазва единствено към Colistin, Doxycycline, Minocycline и Tioxacin (фигура 15).

Макар честотата на изолиране на *Acinetobacter baumannii* от раневи секрет в ОЖЧПХ

да не надхвърля 10%, пълната резистентност към стандартните профилактични средства и високата вирулентност на този патоген налагат внимателно разглеждане при тежко болни пациенти, пациенти с продължителен болничен престой или с доказана предходна колонизация.

Фигура 15. Процент на резистентни изолати на *Acinetobacter baumannii*, изолиран от микробиологични проби от раневи секрет за периода януари-декември 2023 г. на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”



6. *Proteus mirabilis* (честота 6,3%)

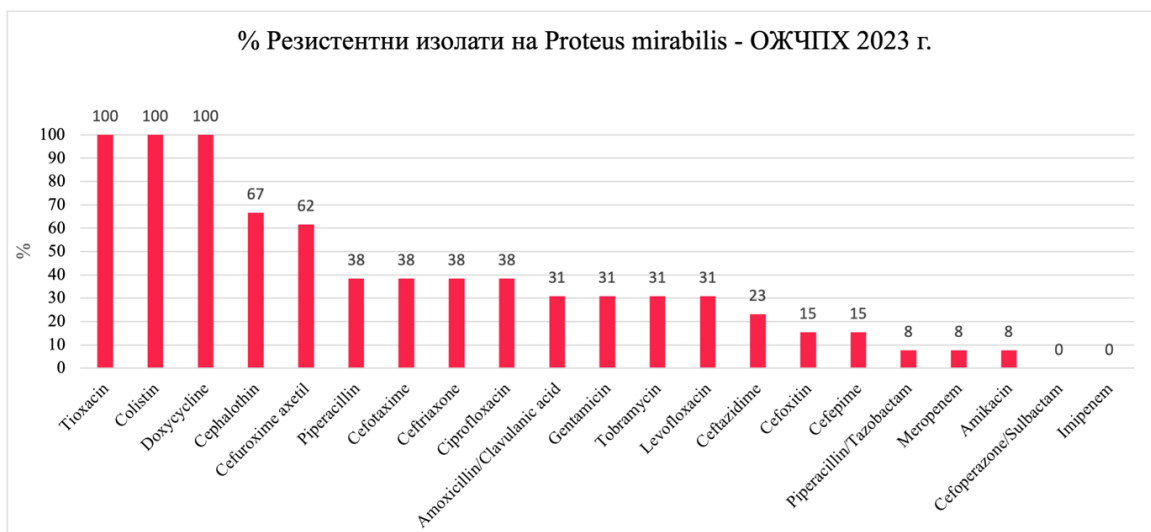
Независимо от по-ниската му честота на изолиране, резистентността при *Proteus mirabilis* е значителна по отношение на цефалоспоринови от първо и второ поколение (Cephalothin – 67%, Cefuroxime axetil – 62%), което практически изключва използването на цефазолин при съмнение за този патоген. Резистентност над 30% се наблюдава и към Piperacillin, Amoxicillin/Clavulanic acid, флуорохинолони и аминогликозиди (фигура 16).

В локалния микробиологичен контекст обаче *Proteus mirabilis* запазва чувствителност към няколко антибактериални средства, които могат да бъдат използвани при необходимост. Сред тях се открояват Cefoperazone/Sulbactam (0% резистентност), Amikacin (8%) и Piperacillin/Tazobactam (8%).

От изброените, Cefoperazone/Sulbactam и Piperacillin/Tazobactam съчетават широкоспектърна активност, бактерициден ефект и подходящ фармакокинетичен профил

за еднократна венозна апликация преди хирургична интервенция, което ги прави най-подходящи кандидати за профилактична употреба в такива случаи.

Фигура 16. Процент на резистентни изолати на *Proteus mirabilis*, изолиран от микробиологични проби от раневи секрет за периода януари-декември 2023 г. на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”



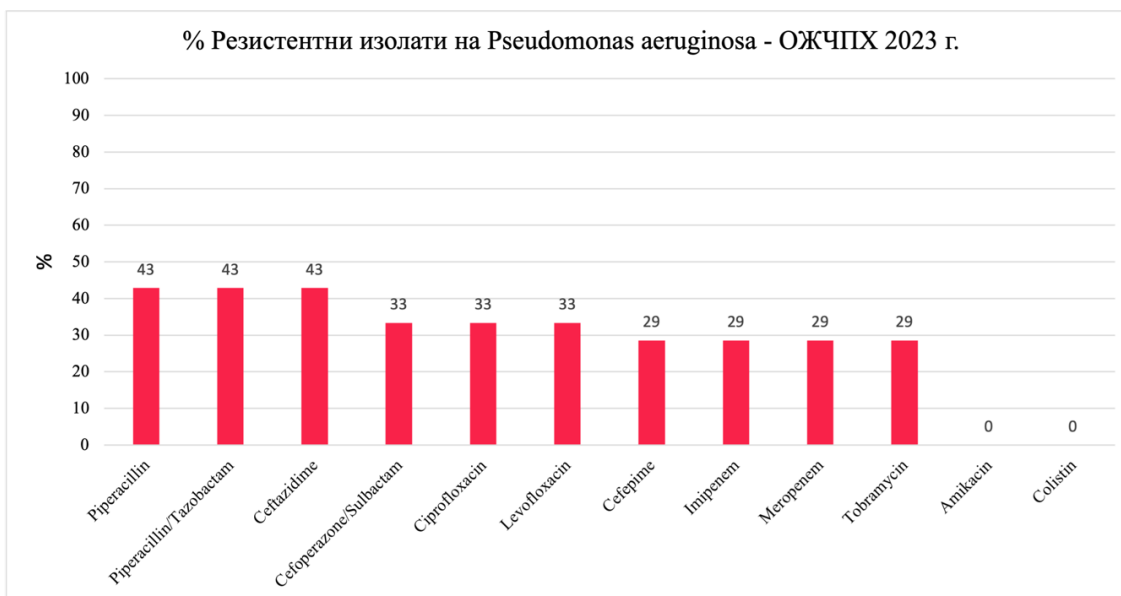
7. *Pseudomonas aeruginosa* (4,1%)

Макар честотата на изолиране на *P. aeruginosa* да е сравнително ниска (4,1%), антимикробната лекарствена резистентност при този патоген е клинично значима. Резистентност над 30% е отчетена към Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidime, Ciprofloxacin и Levofloxacin. Карбапенемите (Imipenem, Meropenem) и Cefepime показват резистентност, граничеща с прага (29%) (фигура 17).

Amikacin и Colistin остават активни (0% резистентност), но не са подходящи за рутинна профилактична употреба. Предвид непредсказуемия профил на чувствителност и ограничените опции за емпирично покритие, *P. aeruginosa* следва да бъде взет предвид при пациенти с висок риск (например с предшестваща антибиотична експозиция или престой в интензивно отделение), но не оправдава универсално включване в спектъра на профилактиката при всички пациенти с предстояща хирургична интервенция.

Фигура 17. Процент на резистентни изолати на *Pseudomonas aeruginosa*, изолиран от микробиологични проби от раневи секрет за периода януари-декември 2023 г. на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на

УМБАЛ “Д-р Георги Странски”



5.3 Обобщени препоръки за избор на антибиотик за АХП в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” за 2023 г.

Въз основа на анализа на честотата на изолиране и антимикуробната чувствителност на водещите патогени, изолирани от постоперативни раневи инфекции в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, бяха формулирани следните препоръки (в последствие интегрирани в алгоритъм за подпомагане на вземане на клинично решение на Amira®) относно приложимостта на основни антибактериални средства в контекста на хирургична профилактика:

- **Cefazolin** - оценява се като подходящ избор на АБС за провеждане на предоперативна антибиотична профилактика в ОЖЧПХ при пациенти с нисък инфекциозен риск и при отсъствие на показания за покриване на анаеробни патогени. Cefazolin покрива най-честите патогени с честота на резистентност под 30% и запазва своята приложимост в рутинната профилактика.
- **Piperacillin/Tazobactam** - не се препоръчва за рутинна профилактична употреба при провеждане на АХП в ОЖЧПХ, поради установена висока резистентност (>30%) при *Klebsiella pneumoniae* (45%), *Pseudomonas aeruginosa* (43%) и *Acinetobacter baumannii* (100%). Макар да демонстрира добра активност срещу *E. coli*, високият риск от неуспех при покритие на мултирезистентни щамове прави

неговата емпирична профилактична употреба неблагоприятна в този контекст.

- **Ciprofloxacin; Levofloxacin** - флуорохинолоните също не се препоръчват за рутинна хирургична профилактика в ОЖЧПХ. Причината е системно установена резистентност над 30% при *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. mirabilis* и *A. baumannii*, което изключва тяхната ефективност за покриване на доминиращите патогени. Допълнително, тяхната употреба е свързана с повишен риск от развитие на резистентност и *C. difficile* - инфекции, което допълнително ограничава приложимостта им в профилактичен режим. Запазват своята приложимост в ограничени случаи (например при алергия към бета-лактамни антибиотици).
- **Vancomycin** - активен е срещу всички изолирани щамове на *S. aureus* и *E. faecalis* (0% резистентност), което го прави подходящ в ситуации на доказан или предполагаем MRSA риск, алергия към β -лактами или повишен риск от ентерококова инфекция. Въпреки това, поради своята роля като антибиотик от последна линия, се препоръчва използването му само при обоснована клинична индикация.
- **Cefoperazone/Sulbactam** - демонстрира 0% резистентност спрямо *E. coli*, *P. mirabilis*, *A. baumannii* и други често изолирани патогени, което потвърждава потенциала му като алтернативен агент при пациенти с висок риск от мултирезистентна инфекция или при неуспех на стандартна профилактика. Той комбинира разширен грам-отрицателен спектър с активност срещу анаероби и остава полезен в условия на ескалираща резистентност.

6. Резултати от ретроспективен анализ на проведените хирургични интервенции в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия към Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” и изграждане на нови ръководни принципи за провеждане на АХП

Беше проведен ретроспективен анализ на проведените хирургични интервенции за периода 25.08.2022 – 29.09.2023 г. в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия към Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” посредством болничната информационна система ГАМА КОНСУЛТ. За периода са били извършени 820

оперативни интервенции, 47% от които (n=385) с голяма тежест, 45.6% (n=374) със средна тежест, 6.8% (n=56) с много голяма тежест и 0.6% (n=5) с малка тежест. Средната продължителност на операциите е била 1:19 мин, като 91.5 % (n=750) от хирургичните интервенции са извършени под 3 часа, 8.5% (n=70) са били с продължителност над 3 часа. Допълнително беше анализирана проведената АХП и лечение на постоперативни раневи инфекции, микробиологичните резултати (където бяха налични), както и свързаните демографски и клинични характеристики на пациентите в Клиниката за период от три месеца (01.09.2023 г. – 30.11.2023 г.). Тези данни бяха използвани за оформяне на окончателния списък с провеждани хирургични интервенции в клиниката, като едновременно с това се направи оценка на приложената антибиотична профилактика и терапия спрямо световни и национални клинични ръководства.

В процеса на анализиране на хирургичната активност в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия към Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ за периода 25.08.2022 – 29.09.2023 г. (прегледани общо 820 оперативни интервенции), беше установено съществено предизвикателство, свързано с формата и стандартизацията на записаната информация в болничната информационна система, а именно – отчитане и съхраняване на информацията за проведените хирургични интервенции в три основни категории (с даден пример за една и съща операция) – 1. Код и наименование на хирургичната процедура (напр. Хирургична процедура *Тотална спленектомия* с код 41.5); 2. Клинична пътека (КП), по която е хоспитализиран пациентът (напр. КП 0191.1 - Оперативни процедури върху далака); 3. Основна диагноза по МКБ-10, която често не отразява точно естеството на хирургичната намеса (в конкретния пример за тази интервенция беше посочена МКБ К56.7 – *Илеус, неуточнен*). Тази паралелна систематизация води до затруднения при категоризацията и интерпретацията на оперативните интервенции.

6.1 Изграждане на нова оперативна класификация на провежданите хирургични интервенции в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия към Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”

Предвид изложения по-горе казус беше взето решение за изграждане на нова

функционална и практична класификация на оперативните интервенции за осигуряване на клинична приложимост на изводите от анализа и коректна връзка с антибиотичната хирургична профилактика. За тази цел беше проведена среща с хирургичния екип на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия към Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”, по време на която съвместно бяха обсъдени различни възможности за класифициране, съобразено с ежедневната им клинична практика и оперативен опит.

В резултат от това бяха дефинирани осем основни хирургични групи за провеждане на АХП, базирани преимуществено на анатомична локализация и хирургична насоченост, а не само на административни КП или МКБ кодове. Всяка от групите включва често извършвани интервенции, хомогенни по отношение на хирургичен подход и необходимост от антибиотична профилактика (таблица 12):

Таблица 12. Оперативна класификация – функционален модел, създаден и приложен в хода на изграждане на нови ЛРП за АХП за Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия към Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”

Група	Оперативна интервенция
Гастродуоденална хирургия	
Хирургия на тънки черва	Тънкочревен илеус (обструкция)
	Тънкочревни тумори - радикално отстраняване
	Тънкочревни дивертикулоектомии
	Тънкочревни фистули
	Временна илеостомия
	Болест на Крон
Апендектомия	Апендектомия - Лапароскопска
	Апендектомия - Конвенционална
Колоректална хирургия	Колоректален карцином
	Дебело черво - доброкачествени тумори и полипи
	Дебело черво - дивертикулоза
	Болест на Крон и улцерозен колит

	Дебело черво - перфорация
	Постоянна колостомия
Хирургия на анус и периаанално пространство	Анални фисури
	Периаанални фистули
	Периаанални абсцеси
	Пилонидални синуси и кисти
	Хемороиди
	Рак на ректума и ануса
	Ректален пролапс
Хирургия на предна коремна стена	Ингвинална херния
	Феморална херния
	Пъпна херния
	Епигастрална херния
	Шпигелова херния
	Постоперативна херния
Чернодробна хирургия	Черен дроб - травми
	Черен дроб - абсцеси
	Черен дроб - кисти
	Черен дроб - паразитарни кисти
	Черния дроб - първичен рак
	Черния дроб - метастатичен рак
	РАIR-пункции
Хирургия на билиарен тракт	Холецистектомия - лапароскопска
	Холецистектомия - конвенционална
	Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРПХГ)
	Билиарен тракт - Експлорация
	Холангит
Хирургия на панкреас	Остър панкреатит - некректомии
	Панкреас - абсцеси, кисти и фистули
	Операции на главата на панкреаса

	Операция на опашката на панкреаса (\pm спленектомия)
	Панкреатектомия - тотална
	Рак на панкреаса - палиативни
Хирургия на слезка	Слезка - травми
	Слезка - кисти
	Слезка - абсцеси
	Слезка - лимфопролитеративни заболявания

Класификацията позволи преодоляване на посоченото по-горе предизвикателство във връзка със структурирането на данните за проведените хирургични интервенции, интегриране на хирургичния профил със специфичните микробиологични данни и чувствителност, и послужи като основа за дефиниране на персонализирани препоръки за АХП в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“.

6.2 Обзорна оценка на практиките по антибиотична профилактика и лечение на постоперативни инфекции (01.09.2023 – 30.11.2023)

След извършения преглед и анализ на 820 хирургични интервенции, проведени в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ за периода 25.08.2022 – 29.09.2023 г., беше финализиран списъкът с оперативните процедури, характерни за отделението. В допълнение, бе проведено обзорна оценка на практиките по антибиотична профилактика за периода 01.09.2023 – 29.09.2023 г. за общо 79 оперативни интервенции.

В обхвата на анализа влязоха данни относно приложената антибиотична профилактика и терапия, наличните микробиологични резултати от раневи секрет при съмнение за постоперативна ранева инфекция, както и релевантни клинични и демографски характеристики на пациентите (например оценка по ASA). Извършена беше експертна оценка на съответствието на проведените практики спрямо международни и национални ръководства (препоръки на WHO, CDC и националните консенсусни становища).

Въпреки ограниченията на проучването (непълна документация при някои случаи и

отсъствие на стандартизиран инструмент за оценка), бяха идентифицирани няколко повтарящи се клинични несъответствия:

- Прекомерна употреба на трето поколение цефалоспорини (най-често цефтриаксон) в ситуации, в които не са налице индикации за такъв широкоспектърен подход като процедури с нисък риск от контаминация и при пациенти с нисък ASA индекс, за които първо поколение цефалоспорини (напр. цефазолин) биха били терапевтично адекватни и клинично достатъчни.
- Ненужна употреба на антибиотична профилактика при нискорискови интервенции, най-вече при лапароскопска холецистектомия при пациенти без рискови фактори за постоперативна инфекция. Такива практики се отклоняват от препоръките на водещите ръководства, които не подкрепят рутинното прилагане на профилактика в такива случаи.
- Недостатъчна оперативна документация в част от анализиранията случаи. Често липсваха данни за точното време на приложение на антибиотика спрямо началото на оперативната интервенция, което затруднява оценката за коректност на времевия прозорец на профилактиката. Също така, в много случаи не беше упомената продължителността на антибиотичното приложение, което затруднява диференциацията между профилактика и лечение.

6.3 Сътрудничество с болничната аптека за осигуряване на устойчиво прилагане на антибиотичната политика

Като част от процеса на изграждане и внедряване на локална антибиотична политика в Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, беше осъществена целенасочена колаборация с екипа на болничната аптека. В рамките на тази колаборация беше проведена среща между клиничните фармаколози и болничните фармацевти, по време на която бяха разгледани актуалните наличности на антибактериални лекарствени средства, както и предлаганите лекарствени форми и разфасовки.

Основната цел на това взаимодействие беше да се осигури реалистична и приложима терапевтична препоръка в рамките на изграждащия се decision support модул на дигиталното приложение. За тази цел болничната аптека предостави подробен списък на

наличните в болницата антибиотици, включително тяхната концентрация, форма на доставка (флакони, ампули, прахове за инжекции) и търговски наименования. На свой ред на тях им беше предоставен списък с ключови АБС, които представляват основа за прилагането на локалната антибиотична хирургична профилактика и таргетна терапия.

6.4 Създаване на нови локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика въз основа на международно приетите принципи при съобразяване на специфичните особености на Първа клиниката по хирургия на УМБАЛ „Георги Странски”

За персонализиране на препоръките спрямо конкретното лечебно заведение и съответното отделение се взеха предвид всички изброени по-горе фактори (проведани хирургични интервенции в Клиниката, най-вероятните патогени, които трябва да се покрият при конкретния вид операция, локалната антимикробна лекарствена резистентност, наличните антибиотици в болничната аптека), заедно със съображения на хирурзите от Клиниката, основани на техния дългогодишен опит и практика.

Хирургичните интервенции се разделиха на такива, при които провеждането на АХП е задължително, операции, при които АХП не следва да се провежда и операции с условно провеждане на АХП в зависимост от фактори, свързани с пациента или оперативната интервенция (таблица 4).

Таблица 4. Разделение на хирургичните интервенции при изготвяне на ЛРП за провеждане на АХП при преобладаващите операции в Отделение по жлъчно-чернодробна хирургия към Първа клиника по хирургия, УМБАЛ “Д-р Георги Странски”.

Група	Оперативна интервенция
1. ОПЕРАЦИИ СЪС ЗАДЪЛЖИТЕЛНО ПРОВЕЖДАНЕ НА АХП	
Хирургия на тънки черва	Тънкочревен илеус (обструкция)
	Тънкочревни тумори - радикално отстраняване
	Тънкочревни дивертикулоектомии
	Тънкочревни фистули
	Временна илеостомия

	Болест на Крон
Апендектомия	Апендектомия - Лапароскопска
	Апендектомия - Конвенционална
Колоректална хирургия	Колоректален карцином
	Дебело черво - доброкачествени тумори и полипи
	Дебело черво - дивертикулоза
	Болест на Крон и улцерозен колит
	Дебело черво - перфорация
	Постоянна колостомия
Хирургия на анус и перианално пространство	Анални фисури
	Перианални фистули
	Перианални абсцеси
	Пилонидални синуси и кисти
	Хемороиди
	Рак на ректума и ануса
	Ректален пролапс
Хирургия на предна коремна стена	Феморална херния с използване на синтетично платно за пластика
	Пъпна херния с използване на синтетично платно за пластика
	Епигастрална херния с използване на синтетично платно за пластика
	Шпигелова херния с използване на синтетично платно за пластика
	Постоперативна херния с използване на синтетично платно за пластика
Чернодробна хирургия	Черен дроб - травми
	Черен дроб - абсцеси
	Черен дроб - кисти
	Черен дроб - паразитарни кисти
	Черния дроб - първичен рак
	Черния дроб - метастатичен рак
	РАIR-пункции

Хирургия на билиарен тракт	Холецистектомия - конвенционална
	Билиарен тракт - Експлорация
Хирургия на панкреас	Остър панкреатит - некретомии
	Панкреас - абсцеси, кисти и фистули
	Операции на главата на панкреаса
	Операция на опашката на панкреаса (\pm спленектомия)
	Панкреатектомия - тотална
	Рак на панкреаса - палиативни
Хирургия на слезка	Слезка - травми
	Слезка - кисти
	Слезка - абсцеси
	Слезка - Лимфопролиферативни заболявания
2. ОПЕРАЦИИ, ПРИ КОИТО АХП НЕ СЕ ПРОВЕЖДА	
Хирургия на предна коремна стена	Ингинална херния
	Феморална херния без поставяне на платно
	Пъпна херния без поставяне на платно
	Епигастрална херния без поставяне на платно
	Шпигелова херния без поставяне на платно
	Постоперативна херния без поставяне на платно
Хирургия на билиарен тракт	Холецистектомия - лапароскопска
3. ОПЕРАЦИИ С УСЛОВНО ПРОВЕЖАДНЕ НА АХП	
Гастро-дуоденална хирургия	АХП се провежда само ако пациентът има кървяща язва, понижена стомашна киселинност, намален мотилитет, злокачествени процеси или безитас
Хирургия на билиарен тракт	Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРПХГ) – АХП се провежда само ако има обструкция
	Холангит - Третира се като инфекция, а не като профилактика!

Беше приложен принципът АБС за АХП да се прилага като еднократна терапевтична доза в краткотрайна венозна инфузия при въвеждане на болния в анестезията

(т.е. 30 минути преди началото на операцията, като изключение е приложението на Vancomycin, - 60 минути преди операцията и Metronidazol - 10-20 минути предоперативно, по време на въвеждането в анестезия). Включиха се инструкции за приложение на антибиотика, свързани с разтваряне, разреждане и продължителност на инфузията. Предвидено бе интегриране на препоръка за повтаряне на дозата (след 4, 6 или 12 часа в зависимост от фармакокинетичната характеристика на антибиотика) след първоначалното приложение на използвания антибиотик за АХП по преценка на оперативния екип в зависимост от фактори като продължителност на операцията над 3 ч., кръвозагуба > 1.5 литра, вливания > 15 мл/кг и оценка по ASA \geq 3.

При изграждането на медицинския алгоритъм за хирургична профилактика АБС на първи избор при провеждането на АХП беше избран да бъде първо поколение цефалоспорин - Cefazolin. При наличие на риск от смесена (аеробна + анаеробна) инфекция се препоръчва приложението комбинация от АБС, като на първи избор е комбинацията Cefazolin + Metronidazole. При наличие на алергия на пациента към бета-лактами Cephazolin се заменя с Clindamycin и/или Ciprofloxacin. При риск от MRSA (анамнеза за MRSA инфекция в миналото, чест или дълъг престой в болница с високи нива на MRSA, престой в старчески дом) към профилактиката се добавя Vancomycin, дозиран на спрямо телесното тегло на пациента.

При оперативно лечение на холангит се приема, че пациентът има налична инфекция и се лекува с Piperacillin/tazobactam за 3 дни, след което се прави преоценка на състоянието. При провеждане на Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРПХГ) средство на първи избор е комбинацията от Ciprofloxacin + Metronidazole, като при налична алергия към флуорохинолони се прилага Piperacillin/tazobactam.

В таблица 5 са показани избраните АБС с еднократните им дози, начин на приложение и времето за приложение на допълнителни дози при необходимост.

Таблица 5. Препоръчвани АБС, дози, начин на приложение и допълнителни дози, включени в медицинския алгоритъм на ЛРП за АХП в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия, УМБАЛ “Д-р Георги Странски”.

АБС	Доза за АХП	Начин на приложение	Допълнителни дози
-----	-------------	---------------------	-------------------

Cefazolin	2 g	30 мин преди операцията чрез 3 минутна инфузия	При необходимост да се повтори в същата доза след 4 ч.
Clindamycin	600 mg	30 мин преди операцията чрез поне 20 мин. инфузия	При необходимост да се повтори в същата доза след 6 ч.
Ciprofloxacin	400 mg	30 мин преди операцията чрез 60 минутна инфузия	При необходимост да се повтори в същата доза след 12 ч.
Metronidazole	500 mg	По време на въвеждането в анестезия чрез поне 20 минутна инфузия	При необходимост да се повтори в същата доза след 6 ч.
Vancomycin	10-15 mg/kg	60 минути преди операцията и се прилага чрез поне 90 минутна инфузия	При необходимост да се повтори в същата доза след 6 ч.
Piperacillin/ tazobactam	4 g/0.5 g	120 минути преди провеждане на ЕРПХГ чрез поне 30-минутна инфузия	При необходимост да се повтори в същата доза след 4 ч.

Последната стъпка при изграждането на ЛРП за АХП беше съгласуването и одобрението на изградения медицински алгоритъм от хирурзите от Отделението по жлъчно-чернодробна хирургия към Първа клиника по хирургия, микробиологичното звено и комисията по лекарствена политика на болничното лечебно заведение.

7. Резултати от разработване на софтуерно приложение (Amira®) за дигитализиране на антибиотичната политика на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски

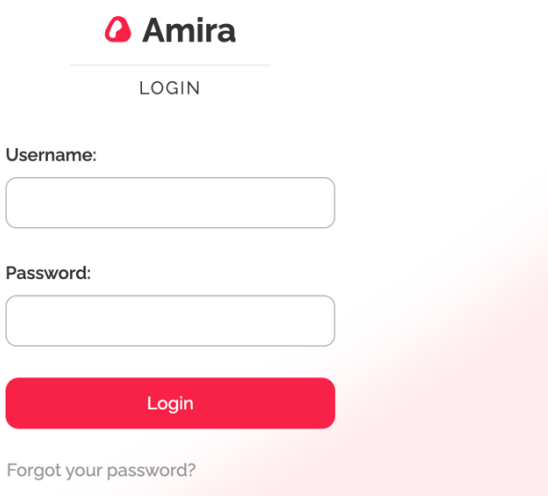
Създаденото в рамките на настоящия дисертационен труд веб-базирано софтуерно решение **Amira®** (Antimicrobial rationalization assistant) представлява първата по рода си интегрирана платформа в България за дигитално управление на болнична антибиотична

политика. Интерфейсът на приложението е напълно съвместим със стационарни компютри, лаптопи, планшети и мобилни телефони, което осигурява постоянен достъп до платформата от всяко устройство с интернет връзка дори извън рамките на болничната мрежа. Достъп до софтуера се осъществява чрез уебсайта www.app.amirameditech.com.

7.1 Потребителски профили и архитектура на достъпа

Софтуерното приложение Amira[®] е проектирано да има гъвкав достъп и прецизен контрол на правата върху различни типове потребители (фигура 18).

Фигура 18. Визуализация на началния екран за достъп до приложението Amira[®], на който потребителят въвежда потребителско име и парола за удостоверяване на достъпа според индивидуалния си профил и роля в системата.



Amira

LOGIN

Username:

Password:

Login

[Forgot your password?](#)

В системата са дефинирани три основни потребителски роли, съобразени с нуждите на клиничната практика и управлението на болничната антибиотична политика:

I. Лекар в клинично отделение, който притежава:

- Достъп до модул за клинична подкрепа при вземане на решение (Decision Support Tool)
- Достъп до модул за проследяване на пациенти (Patient Management Tool)
- Достъп до информационния модул (Information Tool)
- Достъп до модул за базисни статистики за неговото отделение (Statistics tool)

При необходимост, потребителят може да бъде означен като лекар-ръководител на

отделение, което активира допълнителни възможности за достъп до по-разширени статистики и отчетност. Допълнително, при проектирането на Patient Management Tool беше въведена логика за споделен достъп до информацията за пациентите в рамките на едно клинично отделение. Всички потребители с роля „лекар“ от дадено отделение имат възможност да виждат и проследяват пациентите, въведени от техни колеги в същото отделение. Това осигурява пълна приемственост между смените на различните лекари, улеснява ежедневната комуникация в клиничния екип и намалява риска от загуба на информация или пропуски в хода на антибиотичната профилактика или терапия.

II. Микробиолог и/или клиничен фармаколог – притежава разширен достъп и функционалности, включващи:

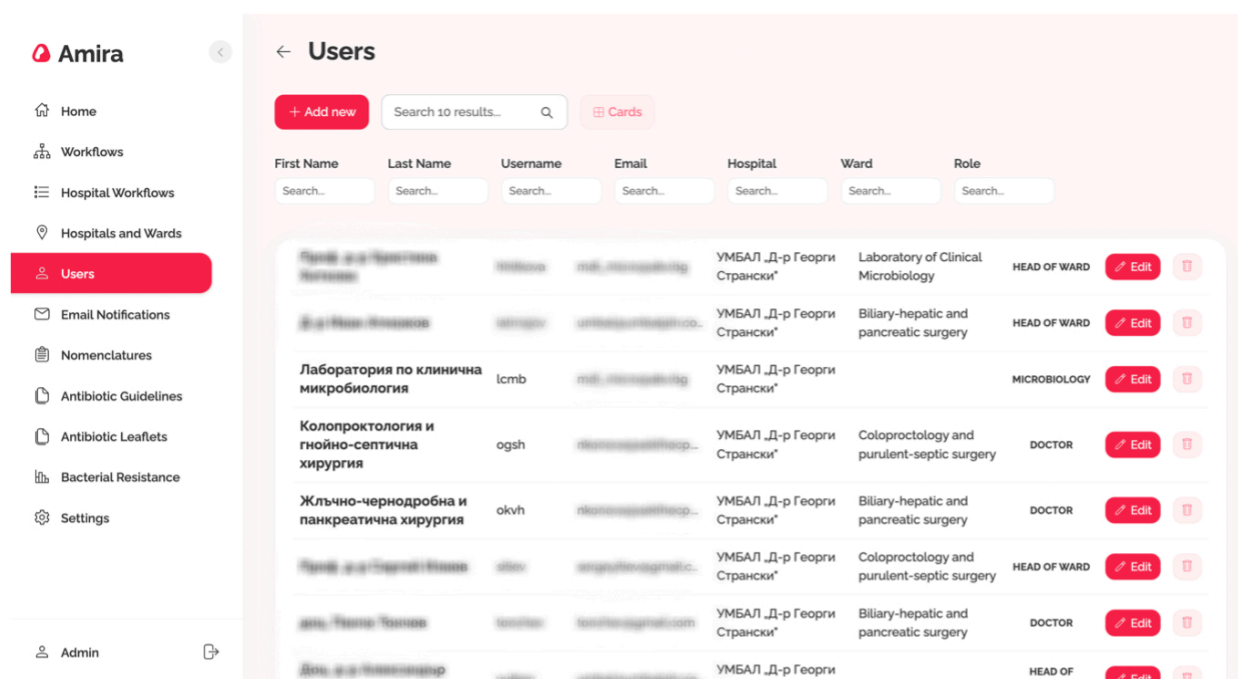
- Достъп до наличните болнични процеси (workflows) за съответните индикации с възможност за създаване и актуализирането на decision-tree логиките на цялото лечебно заведение при необходимост чрез Инструмент за изграждане и актуализиране на медицинския алгоритъм (Decision Tree Builder Tool)
- Достъп до модула за проследяване на пациенти (Patient Management Tool) за цялата болница, даващ представа „на живо“ за лекуваните и профилаксирани пациенти с АБС в различните отделения
- Достъп до модул за статистики за всички отделения (Statistics tool), който позволява изготвяне на периодични отчети
- Достъп до информационния модул (Information Tool) за актуализиране на микробиологичните отчети
- Достъп до потребителските профили на лечебното заведение

III. Администратор/ръководство на лечебното заведение – представлява профил с пълен достъп до всички функционалности на платформата, включително възможност за наблюдение и отчетност на болнично ниво. Тази роля се припокрива с тази на микробиолога/клиничния фармаколог, но разполага и с административни права (създаване или изтриване на потребители, болнични процеси, статистики).

Създаването и управлението на потребителските профили се осъществява чрез административен панел на приложението – специализиран интерфейс, достъпен единствено за потребители с административни права. Всеки създаден профил включва следната

информация: име, фамилия, потребителско име, електронен адрес, лечебно заведение, отделение и роля (лекар, ръководител на отделение, микробиолог, администратор/ръководител). Всеки потребител получава уникална парола за достъп, с възможност за впоследствие персонализиране (фигура 19).

Фигура 19. Визуализация на административния панел за създаване, редактиране и управление на потребителски профили (изглед от профил – администратор). **Забележка - В съответствие с изискванията на Общия регламент относно защитата на данните (GDPR), имената и електронните адреси на лекарите потребители, визуализирани в изображението, са заличени*



7.2. Създаване на номенклатурна система за поддържане на функционалността на приложението

Един от ключовите елементи за осигуряване на интуитивност, структурна последователност и удобство при работа със софтуерната платформа Amira® е изграждането на унифицирана номенклатурна система. Номенклатурите представляват предварително дефинирани, стандартизирани списъци от стойности, които се използват при попълване на различни полета в системата. Те са основен компонент на здравните

информационни системи и играят критична роля за гарантиране на консистентност, автоматизация и намаляване на риска от грешки при въвеждане на данни.

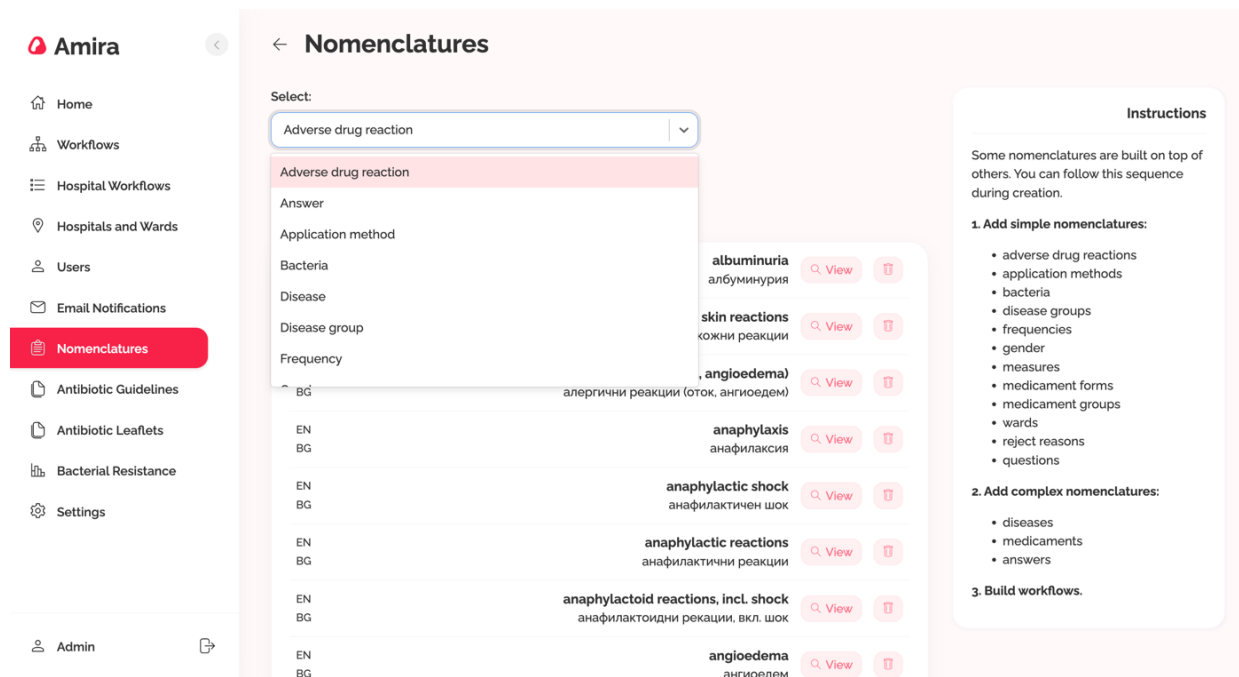
Номенклатурният редактор представлява административен модул от приложението Amira® (фигура 21), чрез който упълномощени потребители (напр. администратори, клинични фармаколози) могат лесно да създават, актуализират или архивират елементи от предварително дефинираните номенклатури в системата. В рамките на проекта беше изградена гъвкава и разширяема номенклатурна система в следните категории:

1. **Антибиотична група** – класификация на АБС по фармакологичен клас (напр. Пеницилини, Цефалоспорини, Аминогликозиди и др.).
2. **Антибиотик** – конкретни активни вещества (напр. Цефтриаксон, Цефазолин, Ципрофлоксацин и др.).
3. **Форма на медикамента** – фармацевтична форма (напр. прах за инжекционен разтвор, ампули, таблетки и др.).
4. **Метод на апликация** – начин на приложение (напр. венозно (i.v.), перорално (p.o.) и др.).
5. **Мерни единици** – стандартизирани единици, използвани в клиничната практика (милиграм, милилитър, час, ден и др.).
6. **Групи индикации** – обобщени хирургични категории (напр. хирургия на тънки черва, хирургия на панкреас, чернодробна хирургия и др.).
7. **Индикации** – конкретни клинични състояния или оперативни интервенции (напр. апендектомия, тънчочревен илеус, ингвинална херния и др.).
8. **Бактерии** – патогенни микроорганизми, участващи в етиологията на хирургичните инфекции (напр. MRSA, Escherichia coli, Klebsiella spp и др.).
9. **Нежелани лекарствени реакции (НЛР)** – структурирана база с над 250 различни възможни НЛР (напр. ангиоедем, артралгия, албуминурия и др.).
10. **Честота на нежеланите лекарствени реакции** – категоризация според официалната класификация (напр. много чести, чести, нечести и др.), съгласно Кратките характеристики на продуктите (SmPC).

Чрез тази номенклатурна база се осигурява цялостна консистентност при въвеждане на нови алгоритми, при ревизия на съществуващи данни и при актуализиране на съдържанието в отделните модули. Така се създава устойчива основа за разширяване и поддръжка на приложението в дългосрочен план, без необходимост от дублираща ръчна

работа или участие на технически персонал при всяка промяна (фигура 21).

Фигура 21. Визуализация на Номенклатурния редактор (Nomenclature management tool) за създаване, актуализиране или архивирване на данните от номенклатурите в системата



7.3 Информационен модул: централизирана база от информация, подпомагаща рационалната антибиотична употреба

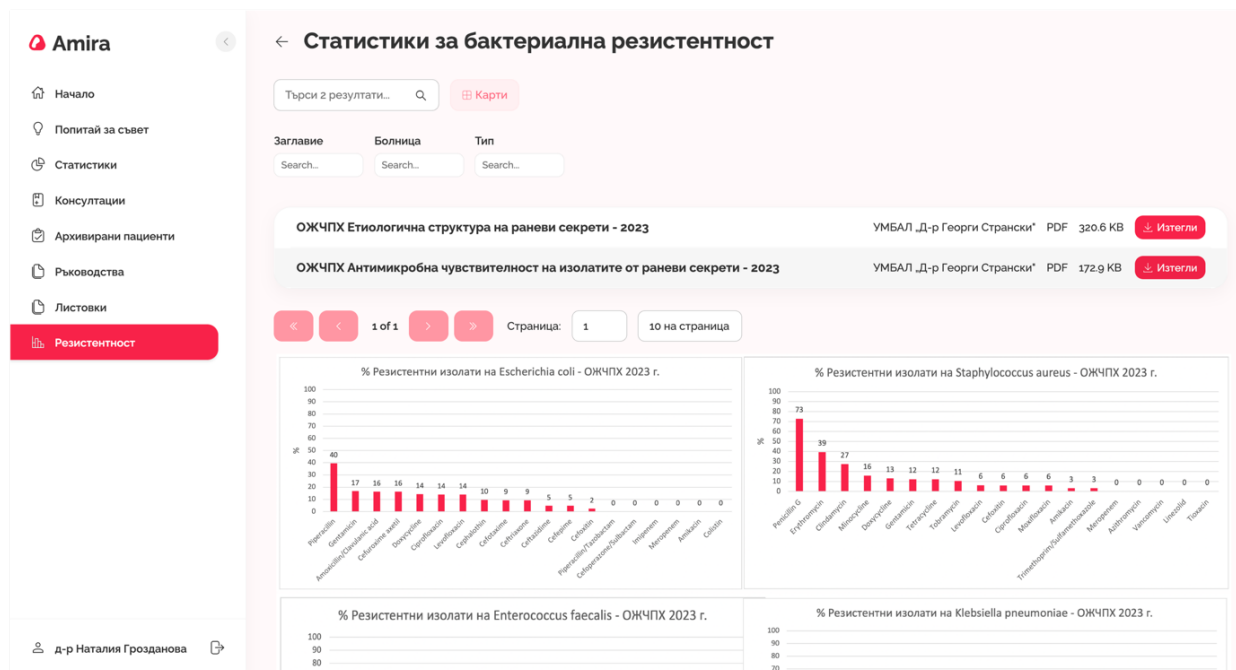
7.3.1 Компонент с данни за етиологичната структура и локалната антимикробна лекарствена резистентност (Bacterial resistance)

Този компонент предоставя визуализирана информация за най-често изолираните бактериални патогени в отделението (по отделение или обединено за болницата и/или държавата), както и съответната им чувствителност към използваните в болницата антибактериални средства (фигура 22). Данните се актуализират периодично на база на провежданите микробиологични изследвания и се интегрират в системата от Лабораторията по клинична микробиология на лечебното заведение.

Клиничната стойност на тази функционалност е значителна – предоставянето на данни за локалната резистентност подпомага избора на най-подходящо емпирично лечение

и позволява динамична адаптация на локалната антибиотична политика. Това допринася за ограничаване на резистентността, намаляване на клиничните неуспехи и повишаване на ефективността на профилактичните режими.

Фигура 22. Визуализация на Компонент с данни за етиологичната структура и локалната антимикробна лекарствена резистентност (изглед от потребителски профил – лекар)



7.3.2 Компонент за бърз достъп до международни и национални ръководства (Antibiotic guidelines)

В този компонент са събрани утвърдени клинични ръководства и консенсусни становища, касаещи лечението на бактериални инфекции и провеждането на антибиотична хирургична профилактика (фигура 23). Информацията е категоризирана по патологични състояния, оперативни интервенции и анатомични локализации, като модулът съдържа линкове към документи от организации като СЗО, ECDC, IDSA, ESCMID и национални експертни съвети. Този компонент предоставя възможност за бързо насочване при клинична несигурност и служи като образователен ресурс за поддържане на високо ниво на информираност и компетентност сред клиничните специалисти. Ръководителите на

отделенията имат възможност да определят основните ръководства, които да са качени в системата и по които да се ръководят лекарите – клиницисти.

Фигура 23. Визуализация на компонент за бърз достъп до международни и национални ръководства (изглед от потребителски профил – лекар)

The screenshot displays the Amira web application interface. On the left is a navigation sidebar with the Amira logo and menu items: Начало, Попитай за съвет, Статистики, Консултации, Архивирани пациенти, **Ръководства** (highlighted in red), Листовки, and Резистентност. The main content area is titled "Ръководства" and features a search bar with "Търси 6 резултати..." and a "Таблица" button. Below the search bar are filters for "Заглавие" and "Тип". A grid of six guideline cards is shown, each with a title, country, and file size, and a red "Изтегли" button. The cards include: ESCMID/EUICIC clinical guidelines on pre-operative decolonization - 2023 (Bulgaria, 392.9 KB); МЗ Фармако-терапевтично ръководство за използване на антимикробни лекарствени продукти - 2019 (Bulgaria, 1022.9 KB); ASHP report - Guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery - 2013 (Bulgaria, 738.4 KB); Local guideline for surgical antimicrobial prophylaxis - Tsaritsa Yoanna - ISUL - 2013 (Bulgaria, 237.4 KB); НАРЕДБА № 3 Превенция и контрол на ВБИ - 2013 (Bulgaria, 741.2 KB); and SA Health - Surgical antimicrobial prophylaxis prescribing guideline - 2021 (Bulgaria, 987.7 KB). Below the grid is a detailed view of the "НАРЕДБА № 3 от 8.05.2013 г. за утвърждаването на медицински стандарт по превенция и контрол на вътреболничните инфекции". The text includes the date of issuance (11.05.2013 г.), the purpose of the guideline, and the specific provisions regarding the standard for hospital-acquired infections.

7.3.3 Компонент за бърз достъп до Кратките характеристики на продуктите (Antibiotic leaflets)

Последният компонент съдържа структурирана и лесна за филтриране информация от официалните кратки характеристики на АБС, регистрирани за употреба в България (фигура 24). Всяка КХП включва важна за практиката информация като фармакологични свойства, показания, дозови режими (вкл. при бъбречно увреждане), противопоказания, предупреждения, лекарствени взаимодействия и профил на нежелани лекарствени реакции и представлява фундаментален източник на информация за специалността Клинична фармакология и терапия, както и за всички медицински специалисти, предписващи медикаменти.

Фигура 24. Визуализация на компонент за бърз достъп до КХП (изглед от потребителски профил – лекар)

The screenshot shows the Amira web application interface. On the left is a navigation sidebar with the Amira logo and menu items: Начало, Попитай за съвет, Статистики, Консултации, Архивирани пациенти, Ръководства, Листовки (highlighted in red), and Резистентност. At the bottom of the sidebar, the user is identified as 'д-р Наталия Грозданова'. The main content area is titled 'Листовки' and features a search bar with the text 'Търси в резултати...' and a 'Карти' button. Below the search bar are two search filters: 'Заглавие' and 'Тип', each with a 'Search...' input field. The main area displays a table of antibiotic leaflets:

Drug Name	Country	Format	Size	Action
Cephazolin	Bulgaria	PDF	391.6 KB	Изтегли
Cefuroxime	Bulgaria	PDF	511 KB	Изтегли
Clindamycin	Bulgaria	PDF	574.5 KB	Изтегли
Ceftriaxone	Bulgaria	PDF	731.9 KB	Изтегли
Ciprofloxacin	Bulgaria	PDF	827.7 KB	Изтегли
Metronidazole	Bulgaria	PDF	419.8 KB	Изтегли
Vancomycin	Bulgaria	PDF	500.5 KB	Изтегли
Gentamicin	Bulgaria	PDF	400 KB	Изтегли

Информационният модул на Amira® не само улеснява достъпа до медицинска информация, но и подобрява качеството на вземаните решения, редуцира времето за справка, стандартизира клиничната практика и служи като важен образователен и стратегически инструмент в рамките на болничната антибиотична политика.

7.4 Модул за подкрепа при вземане на клинични решения (Clinical Decision Support Tool)

Модулът представлява интерактивен механизъм за генериране на индивидуализирани терапевтични или профилактични препоръки, съобразени както с локалната антибиотична политика на лечебното заведение, така и с конкретните характеристики на пациента. Алгоритмичната структура на модула е изградена на основата на decision-tree логика (дървовидна логика за вземане на решения), позволяваща преминаване през релевантни клинични въпроси, водещи до генериране на препоръка, адаптирана към конкретния пациент.

Препоръките се генерират въз основата на предварително утвърдена болнична

антибиотична политика (базирана на международни и национални ръководства и локалните микробиологични данни за етиологична структура и антимикуробна лекарствена резистентност) и индивидуални характеристики на пациента (напр. алергии, телесно тегло, бъбречна функция, ASA индекс и др.).

Процес на използване на Модула за подкрепа при вземане на клинични решения:

Потребителят (лекар) преминава през кратък и структуриран процес от 1 до 5 клика, при който се попълва:

- Номер на историята на заболяването (за уникална идентификация на пациента, осигуряваща съответствие с изискванията на GDPR) със или без имена на пациента;
- Тип оперативна интервенция или локализацията на инфекцията;
- Персонални характеристики на пациента - например данни за алергии към медикаменти, рискови фактори (напр. висок ASA индекс, имунокомпрометирано състояние, данни за скорошна антимикуробна терапия), предимно зададени като затворени въпроси с отговор Да и Не

След въвеждане на данните от лекаря, системата генерира индивидуализирана терапевтична препоръка (фигура 25), включваща:

- Име на АБС или комбинация от АБС;
- Доза и дозов режим с уточнение на началната и поддържащите дози;
- Метод на приложение (i.v., p.o. и др.), начин на приложение (разтваряне, разреждане) и време на приложение спрямо операцията;
- Интервал за прилагане на допълнителни дози при хирургична профилактика (например при операции с продължителност над 3 часа или значителна кръвозагуба);
- Обобщение на нежеланите лекарствени реакции по честота (много чести, чести, нечести, редки, много редки);
- Важни лекарствени взаимодействия с потенциална клинична значимост.
- Напомняния за провеждане на скарификационна проба за алергии и за взимане на микробиологичен материал преди включване на АБС
- Информация за най-вероятните патогени, които трябва да бъдат покрити за

съответната клинична ситуация;

Фигура 25. Визуализация на Модул за подкрепа при вземане на клинични решения (Clinical Decision Support Tool)

Пример от практиката (фигура 25) - На пациент с тънкочревен илеус (с обструкция) е планирана операция на тънки черва в рамките на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“. Лекуващият хирург въвежда данните в приложението Amira®, като избира категорията "Хирургия на тънки черва" => Избира конкретна индикация: "Тънкочревен илеус (с обструкция)" => Въвежда номер на ИЗ – „24990“ => Отговаря утвърдително на въпроса „Има ли алергия към бета-лактами?“ – „Да“; => Следващият отговор на динамично заредения въпрос „Има ли рискови фактори за инфекция с MRSA?“ също е „Да“; => Въвежда се теглото на пациента като отговор на динамично зареден въпрос „Килограми на пациента?“: - „100 кг“

На база въведената информация системата генерира индивидуализирана и автоматизирана препоръка за провеждане на предоперативна антибиотична хирургична профилактика, която включва комбинация от три АБС:

1. Clindamycin 600 mg, интравенозно, приложен 30 минути преди началото на операцията, разреден в 50 ml разредител и приложен чрез инфузия с

- продължителност поне 20 минути;
2. Metronidazole 500 mg, интравенозно, приложен по време на въвеждането в анестезия, чрез инфузия с продължителност поне 20 минути;
 3. Vancomycin 1200 mg, дозиран според телесното тегло (стандартно дозиране 12-15 mg/kg), приложен 60 минути преди началото на операцията, разреден първоначално в 20 ml вода за инжекции, след това в поне 200 ml разредител, и инфузиран бавно в рамките на 90 минути.

Препоръката е придружена от допълнителна структурирана информация, достъпна в реално време:

- Инструкции за повторно дозиране при продължителност на операцията над 3 часа, при загуба на над 1500 ml кръв, при вливания > 15 ml/kg, при ASA индекс ≥ 3); В конкретния случай Metronidazole е редно да бъде повторен при необходимост в същата доза след 4 ч., а Clindamycin и Vancomycin - след 6 ч.
- Описание на най-честите патогени, които следва да бъдат покрити при тънкочревен илеус (напр. *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *MRSA*, анаеробни бактерии и др.);
- Резюме на възможните нежелани лекарствени реакции, подредени по честота за всяко от използваните антимикробни средства – напр. честите НЛР гадене, повръщане при Clindamycin, реакции на мястото на инжектиране за Metronidazole, синдром на червения човек (Red Man Syndrome) при бърза инфузия на ванкомицин и т.н.;
- Възможни клинично значими лекарствени взаимодействия, напр. удължен ефект на мускулни релаксанти при приложение на Vancomycin, повишен риск от нефротоксичност при комбиниране на Vancomycin с други нефротоксични агенти като аминогликозиди и др.;
- Напомняне за провеждане на скарификационна проба за свръхчувствителност преди приложение на антибиотиците

Модулът е създаден да бъде не само съветващ, но и проследяващ, като предоставя на лекаря две опции след генериране на препоръката:

- Опция 1 - Приемане на препоръката – Информацията на пациента автоматично се прехвърля в модула Patient Management Tool, като започва проследяване на

антибиотичната терапия или хирургична профилактика;

- Опция 2 - Отхвърляне на препоръката – необходимо е въвеждане на мотивирана причина за отказ (например: липса на медикамента в болничната аптека, установени противопоказания, клинична преценка). Събраната информация от отказите се използва в статистическия и мониторинговия модул, като служи за обратна връзка и оптимизация на болничната антибиотична политика.

7.5 Модул за управление на пациенти (Patient Management Tool)

В рамките на разработването на софтуера Amira[®], Модулът за управление на пациенти (Patient Management Tool) беше изграден като ключов компонент за осигуряване на ефективен и безопасен контрол върху антибиотичната терапия и профилактика в болнични условия. Основната цел на този модул е да позволи активно проследяване в реално време на всички пациенти, при които е генерирана препоръка за антимикробна профилактика или лечение, като по този начин се осигурява непрекъснат мониторинг и възможност за навременна клинична намеса.

Всеки потребител-лекар има достъп до списък с всички пациенти от своето клинично отделение, при които е използвано приложението и е приета препоръка за лечение или профилактика с АБС, независимо дали самият той или негов колега е приел препоръката. Тази функционалност подпомага координацията между лекарските екипи, осигурява приемственост при смяна на работните смени и гарантира непрекъснатост на медицинската грижа.

За всеки активен пациент се визуализират Номер на История на заболяването (ИЗ), име и фамилия на пациента (опционално), диагноза или хирургична интервенция, Назначен антибиотик или комбинация, дата на стартиране на терапията, достъп до оригиналната препоръка, включително дозиране, режим, честота на прилагане, информация за нежелани лекарствени реакции и лекарствени взаимодействия (фигура 26).

На 72 ч. от започване на приложението на АБС (трети ден от терапията), системата автоматично генерира напомняне към лекуващия екип за извършване на ревизия на антибиотичната терапия, като същевременно предоставя връзка към въведените микробиологични резултати (ако има налични). Това е от особена важност за вземане на

решение относно деескалация, подмяна или прекратяване на терапията в съответствие със съвременните антимикробни стратегии.

Модулът разполага с търсачка и филтри, които позволяват бързо и прецизно намиране на пациент по номер на ИЗ, диагноза или извършена операция или наименование на АБС. Тези филтри улесняват както ежедневната клинична работа, така и процесите на одит и анализ от страна на Микробиологичното звено и структури като Комисия по лекарствена политика.

Фигура 26. Визуализация на списъка с пациенти в Модул за управление на пациенти (Patient Management Tool) *Забележка - С цел визуализация на функционалностите са използвани случайно генерирани лични данни (имена и номер на ИЗ), които не съответстват на реални пациенти - спрямо принципите за защита на личните данни и избягване на нарушения на Регламент (ЕС) 2016/679 (GDPR).

The screenshot displays the 'Пациенти и съвети' (Patients and Advice) section of the Amira software. It features a sidebar on the left with navigation options like 'Начало', 'Попитай за съвет', 'Статистики', 'Консултации', 'Архивирани пациенти', 'Ръководства', 'Листовки', and 'Резистентност'. The main area shows a grid of 10 patient cards, each containing a patient ID, name, diagnosis, and a list of antibiotics. At the bottom, there is a pagination control showing '2 of 4' items and 'Страница: 2' out of '10 на страница'.

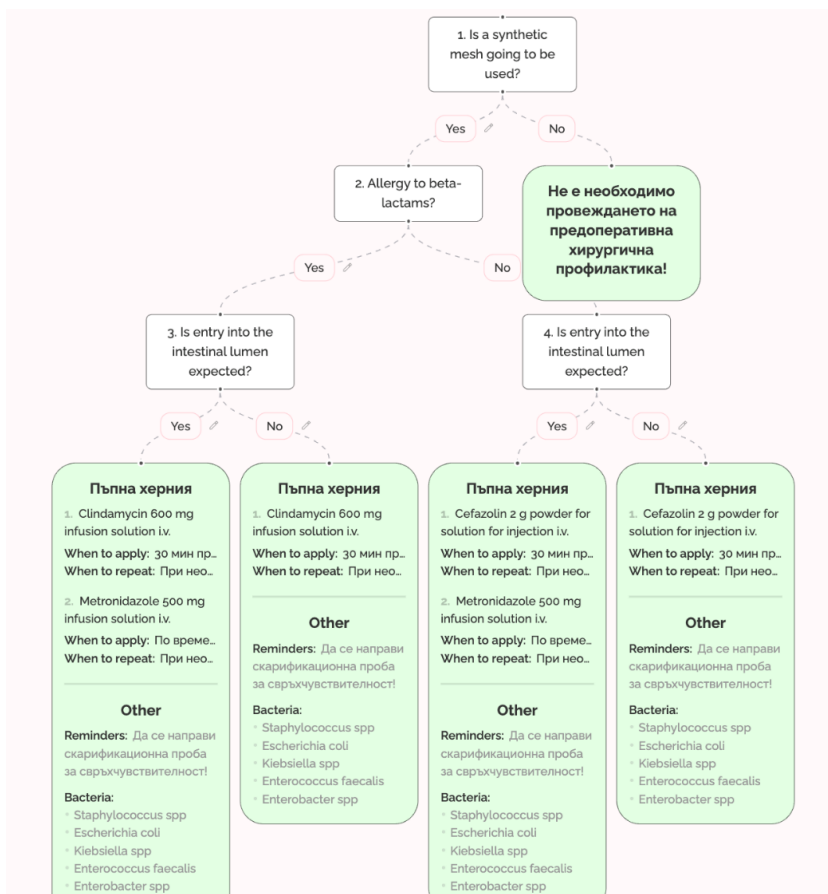
Номер на ИЗ	Забеляване	Антибиотици	Консултиран от
38847	Борис Попов	Тънкочревни диверт...	
31298	Милена Янева	РАИР-пункции	
39616	Теодор Кръстев	Дебело черво - перф...	
30253	Габриела Иванова	Холестектомия - к...	
33200	Симеон Стойчев	Операция на опашка...	
35899	Елена Алексиева	Пълна херния	
33974	Христо Василев	Рак на ректума и ану...	
32112	Иванка Димитрова	Перианални фистули	
34383	Мария Николова	Тънкочревен илеус (...)	
25754	Феморална херния	Феморална херния	

7.7 Инструмент за изграждане и актуализиране на медицински алгоритъм (Decision Tree Builder Tool)

В рамките на разработването на приложението Amira® беше създаден специализиран софтуерен инструмент за създаване, редактиране и актуализиране на клинични алгоритми

за антибиотична профилактика и терапия – т.нар. Decision Tree Builder Tool. Този модул предоставя интуитивна визуална среда, която позволява на микробиолози и клинични фармаколози лесно да изграждат логиката на препоръките, използвани в Clinical Decision Support Tool, без необходимост от програмиране или съдействие на IT екип.

Основна характеристика на този инструмент е представянето на клиничния алгоритъм във формата на дърво на решенията (decision tree) – визуална метафора, в която въпросите, задавани към лекаря, представляват "клоните", а крайните препоръки за терапия или профилактика – "листата" на дървото. Всеки отговор води до нов клон, който се разклонява допълнително при необходимост, докато не се достигне финална, индивидуализирана препоръка (фигура 27).



Фигура 27.

Визуализация на софтуерния инструмент Decision Tree Builder Tool за изграждане, редактиране и актуализиране на медицинските алгоритми

Този софтуерен

инструмент позволява на микробиолозите визуално проследяване на логиката зад всяка препоръка, лесно редактиране на отделен въпрос или препоръка чрез интерактивен интерфейс – без необходимост от промяна на цялото дърво (фигура 28), както и управление на сложни, многостепенни логиките с няколко нива на разклонения.

Фигура 28. Визуализация на функцията за редактиране на отделен въпрос в дървото на решенията в Инструмента за изграждане и актуализиране на медицински алгоритъм (изглед от профил – администратор/микробиолог)

The screenshot displays the Amira software interface for editing a clinical decision tree. On the left, a sidebar contains navigation options: Home, Workflows (highlighted), Hospital Workflows, Hospitals and Wards, Users, Email Notifications, Nomenclatures, Antibiotic Guidelines, Antibiotic Leaflets, Bacterial Resistance, and Settings. The main area shows a workflow editor with four questions being edited:

- Question 1:** "1. Is a synthetic mesh going to be used?" with options for "Question" (leading to "Allergy to beta-lactams?") and "Advice" (leading to "Base Advice").
- Question 2:** "2. Allergy to beta-lactams?" with options for "Question" (leading to "Is entry into the intestinal lumen...") and "Advice" (leading to "Is entry into the intestinal lumen...").
- Question 3:** "3. Is entry into the intestinal lumen expected?" with options for "Advice" (leading to "Corrected Advice").
- Question 4:** "4. Is entry into the intestinal lumen expected?" (partially visible).

On the right, a decision tree visualizes the logic flow. The root node is "1. Is a synthetic mesh going to be used?". A red circle highlights the node "2. Allergy to beta-lactams?". The tree branches into "Yes" and "No" paths, leading to various antibiotic recommendations and reminders. A green box highlights a specific path with the text: "Не е необходимо провеждане на предоперативна хирургична профилактика!".

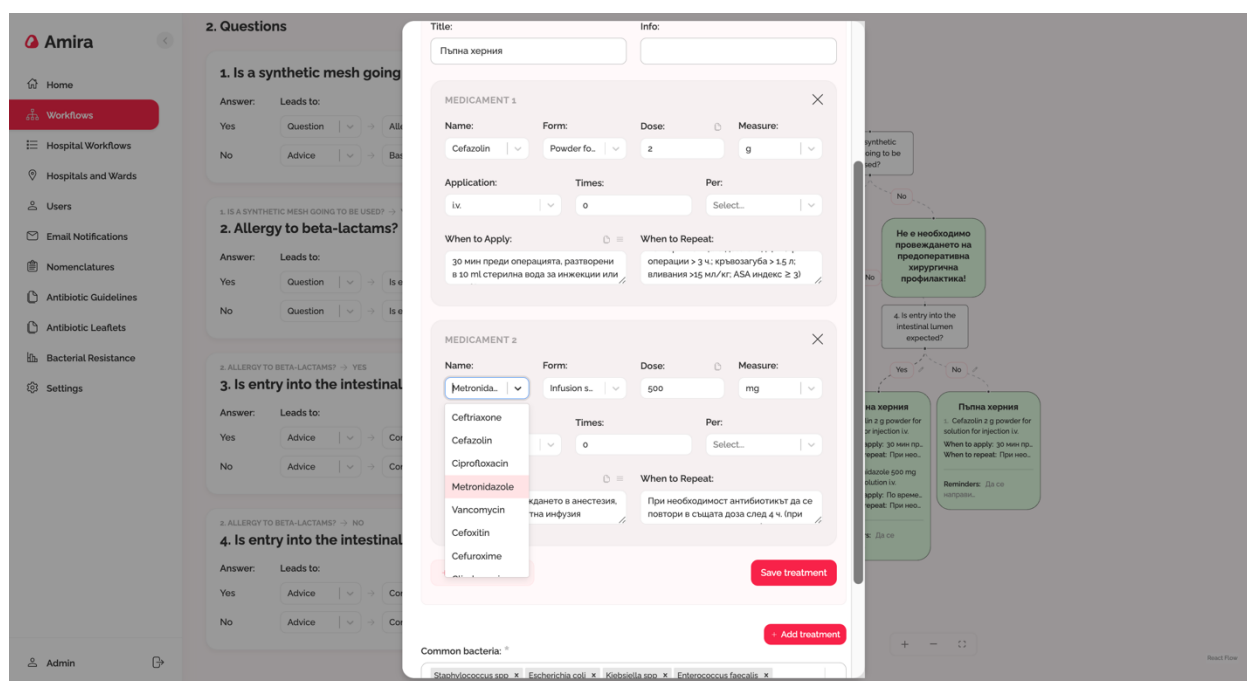
Всеки алгоритъм, създаден в системата, е индивидуализиран за конкретно клинично отделение, съобразно специфичната патология, лекувана в отделението, локалната микробиологична етиология, резистентността на бактериалните причинители и локалните препоръки и протоколи; За всяко отделение се създават отделни алгоритми както за емпирично лечение, така и за предоперативна антибиотична хирургична профилактика. Всеки алгоритъм има своя версия, започващо от версия 1.0. При всяка актуализация (напр. при промяна в данните за резистентност или при одобрение на нова локална политика) се създава нова версия – 2.0, 2.1 и т.н., като системата позволява сравнение между различни версии, визуализация на промените и валидация на логиката преди активиране.

Благодарение на предварително изградена номенклатурна система, модулът позволява бързо, последователно и структурирано изграждане на нови алгоритми и актуализиране на наличните. Вместо ръчно въвеждане на индикации, медикаменти, метод на въвеждане, нежелани лекарствени реакции, лекарствени взаимодействия, патогени и други елементи, медицинските експерти могат да използват предварително дефинирани

категории и стойности, което прави изграждането на нови алгоритми бързо и ефективно и намалява риска от грешки при въвеждането на информация.

Платформата позволява на клиничния фармаколог или микробиолог да преглежда и променя медикаментозните препоръки директно чрез визуален прозорец (фигура 29), в който се въвеждат лекарствено наименование, лекарствена форма, доза и мерна единица, начин на приложение, времеви указания за приложение (напр. „30 мин преди операцията“), условия за повторно приложение (напр. „да се повтори след 4 часа“).

Фигура 29. Визуализация на прозорецът за изграждане и актуализиране на препоръките в Инструмента за изграждане и актуализиране на медицински алгоритъм



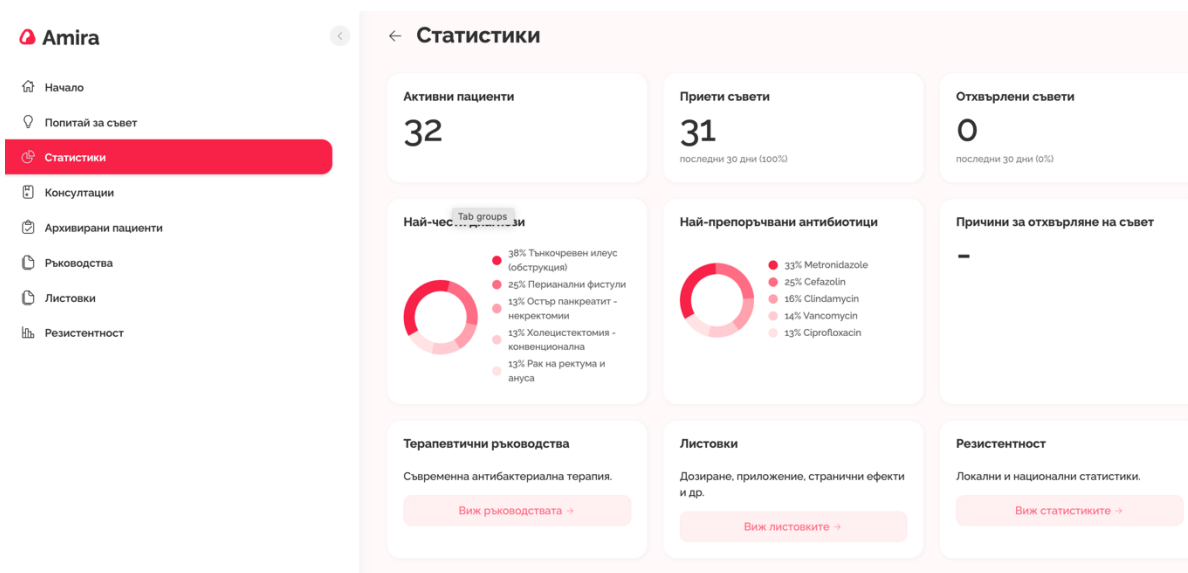
Налична е възможност за добавяне на повече от едно АБС към всяка терапевтична препоръка (комбинация от АБС), което е особено важно за комплексни клинични сценарии, изискващи комбинирана профилактика или терапия. Допълнително при изграждането на препоръките има свободни полета за напомнания към лекарите (като например: „Да се направи скарификационна проба за свръхчувствителност“) и възможност за изброяване на очакваните патогени, които трябва да се покрият от емпиричното лечение или профилактика с АБС при конкретната индикация (напр. *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, предварително зададени за лесно въвеждане от номенклатурната база данни).

Инструментът за изграждане и актуализиране на медицински алгоритъм се утвърди като ключов и иновативен компонент от софтуерната екосистема на Amira®, осигуряващ гъвкавост, устойчивост и автономност при управлението на болничната антибиотична политика. Създаденото решение превръща микробиолозите и клиничните фармаколози в активни администратори на терапевтичните алгоритми, като им предоставя лесен, визуален и технологично независим начин за адаптация към променящата се клинична среда.

7.8 Модул за мониторинг и контрол на антибиотичната употреба (Monitoring and Statistics Tool)

Мониторингът на антибиотичната употреба е ключов компонент в управлението на болничната антибиотична политика и борбата с антимикробната лекарствена резистентност. В рамките на разработеното софтуерно приложение Amira® беше създаден специализиран модул за мониторинг, контрол и статистическа визуализация, който служи като централен инструмент за анализ, отчетност и стратегическо управление на антибактериалната терапия в лечебното заведение (фигура 30)

Фигура 30. Визуализация на Модул за мониторинг и контрол на антибиотичната употреба



Модулът позволява проследяване на броя пациенти, получаващи антибиотична терапия или профилактика, по отделения и за цялата болница, с възможност за филтриране по периоди, диагнози и терапевтични режими. Също така показва най-често използваните антибиотици

във всяко отделение, с възможност за сортиране по различни показатели. Предоставя и детайлна статистика за приети и отхвърлени препоръки от модула за подкрепа при вземане на решения, включително причини за отхвърляне на съвет (напр. индивидуални противопоказания, липса на медикамент) и честота на несъответствие с болничната антибиотична политика. Модулът дава възможност за извличане на обобщени отчети по зададени критерии: отделение, период, лекар, медикамент, клинична диагноза.

Чрез този модул се улеснява вътрешният и външният одит на лечебните заведения, изпълнението на институционални политики, както и доказателственото управление на антибиотичната стратегия. В допълнение, той предоставя надеждна база за научни анализи и публикации, обединяваща клиничната и епидемиологична перспектива.

7.9 Мултиезична поддръжка и потенциал за международна интеграция

В процеса на разработване на приложението Amira[®], всички интерфейсни елементи, медицински данни и номенклатури бяха въведени едновременно на български и английски език. Тази мултиезична поддръжка е реализирана чрез модул за езикова локализация, който позволява динамична смяна на езика от страна на администратора. Двуетичното въвеждане от самото начало гарантира не само достъпност за клинични специалисти с различен езиков профил, но и създава техническа основа за лесна адаптация и внедряване на софтуера в лечебни заведения извън България. Това разширява потенциала на Amira[®] като универсално българско софтуерно решение за дигитализиране на антибиотична политика в международен контекст.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Програмите за антибиотична политика представляват съвкупност от организационни, клинични и образователни стратегии, насочени към рационализиране на употребата на АБС, които целят да се осигури оптималното АБС при всеки отделен пациент, приложен в точното време, в точната доза, по правилния път, с възможно най-добри клинични резултати и съответно с най-малко вреди върху пациента и нивата на антимикробната лекарствена резистентност.

Данните, събрани в хода на дисертационния труд, разкриват важни заключения относно информираността на лекарите в България по въпросите на нерационалната употреба на антибиотици и антимикробната лекарствена резистентност. Макар 52.9% от анкетиранияте лекари да посочват, че проблемът с AMR е бил обсъждан в колектива им през последните 3 месеца, при близо половината от респондентите темата не е обект на редовна комуникация – 30.9% съобщават, че тя е повдигана отдавна, а 16.2% – че въобще не е обсъждана. Това сочи към липса на системна информираност и поддържане на професионална ангажираност с темата. Фактът, че 55.9% от лекарите не познават нито Националната здравна стратегия до 2030 г. и по-конкретно – нейните цели във връзка с AMR, нито Националната програма по антимикробна лекарствена резистентност (2024–2027 г.), е показателен за пропуск в комуникацията между здравните институции и практикуващите специалисти. Данните подчертават нуждата от устойчиви канали за разпространение на актуална информация, включително регулярни обучения, вътрешни болнични сесии и дигитални ресурси, чрез които националните приоритети да достигат ефективно до клиницистите на всяко ниво.

Проучването в шест болници на територията на България в хода на настоящия дисертационен труд потвърди съществуването на сериозни пропуски във връзка с рационалното прилагане на АБС в лечебните заведения в страната. Беше установено, че в редица български болници липсват леснодостъпни и/или редовно актуализирани локални ръководни принципи за емпирично лечение на бактериални инфекции и провеждане на антибиотична хирургична профилактика. Получените резултати от анкетното проучване подчертават водещата роля на традиционни източници на информация (като ръководства и учебници) при вземането на решение за започване на емпирично лечение или профилактика с антибиотик (64.7% от анкетиранияте). Въпреки че това отразява стремежа към

съобразяване с утвърдени научни източници, същевременно показва и ограничено използване или липса на локални болнични ръководства за антибиотична политика, които би трябвало да съществуват именно за да адаптират общите препоръки към конкретната клинична среда и локалната антимикуробна лекарствена резистентност. Фактът, че локалната антибиотична политика е посочена едва от 7.4% от участниците като водещ фактор при вземане на решение, поставя под съмнение ефективността ѝ като инструмент в настоящата ѝ форма или нейното познаване и достъпност от страна на лекарите.

Отделно, значителен процент лекари (16.2%) се ръководят основно от предишен личен опит, а други — от терапевтичния пример на колеги с по-голям клиничен опит, което предполага съществуване на култура на „неформализирано“ обучение и копиране на поведение, което може както да бъде полезно, така и да доведе до вариабилност и отклонения от добрата клинична практика. Въпреки че ролята на медицинските представители на фармацевтичната индустрия в процеса на вземане на решения относно антибиотичната терапия традиционно се обсъжда с известна предпазливост, резултатите от проведената анкета показват, че при 15% от анкетираните лекари този източник на информация във връзка с АБС все още оказва значимо влияние. Това потвърждава необходимостта от засилена регулация и етично взаимодействие между фармацевтичната индустрия и клиничната практика.

Често в българските болници липсва интегриран достъп до микробиологични данни за честота на бактериални изолати и локалната антимикуробна лекарствена резистентност. Данните от анкетното проучване ясно показват, че локалната антимикуробна лекарствена резистентност остава недооценен фактор в клиничната практика на значителна част от лекарите. Само 19% от анкетираните посочват, че винаги се съобразяват с нея при вземане на терапевтични решения, докато 49% го правят само понякога, а 32% не използват тези данни изобщо. Това наблюдение е притеснително, тъй като локалната резистентност представлява един от най-важните фактори за определяне на ефективността на емпиричната антибиотична терапия и би трябвало да е в основата на всяка болнична антибиотична политика. Причините за установената тенденция са различни — от липса на лесен и бърз достъп до актуалните микробиологични данни, лоша интеграция между микробиологичното звено и клиничната практика или недобро разбиране за значението на локалните микробиологични профили от лекарите. 89.7% от лекарите заявяват, че по-добър

достъп до информация за локалната резистентност би повлиял върху терапевтичните им решения, особено при емпирично лечение и хирургична антибиотична профилактика. Това подчертава не липсата на воля, а по-скоро липсата на структура, улесняваща достъпа и интеграцията на тези данни в ежедневната практика. Това още веднъж показва необходимостта от дигитални решения, които да осигуряват в реално време актуализирана, структурирана и лесно разбираема информация за локалната етиологична структура и резистентност, достъпна по удобен начин за лекарите — функция, която беше изпълнена от разработения в рамките на дисертационния труд информационен модул на Amira®.

В България се наблюдава се и недостатъчна информираност сред лекарите относно сравнителната ефективност и безопасност на наличните АБС и/или съвременни подходи за оптимално приложение на АБС въз основа на установени фармакокинетични и фармакодинамични (PK/PD) параметри. Този разрыв между субективна увереност и обективно знание подчертава необходимостта от структурирани образователни инициативи, насочени към основни принципи на фармакологията на АБС и непрекъснато осъвременяване на познанията както на медицинските специалисти, така и на студентите по медицина (Petrov A, E Gatchev 2018), относно принципите за рационална терапия с АБС, специално насочени към най-често допусканите грешки при предписването на АБС.

Неефективна и нерегулярна се оказва колаборацията на лекуващите лекари със специалисти по антибиотична терапия (като микробиолози и клинични фармаколози), както и има отсъствие или неефективност на болничните комисии по лекарствена политика. Две трети от анкетираните лекари определят колаборацията им с микробиологичното звено на лечебното заведение като рядка или липсваща, независимо от това дали я намират за полезна. Само 35.3% от участниците оценяват взаимодействието с микробиолозите като често и ефективно, което е притеснително предвид централната роля на микробиологичното звено в прилагането на антибиотична политика.

Недостатъчната интеграция на микробиолозите в клиничните процеси продължава да бъде бариера за ефективното прилагане на локални ръководства и протоколи за емпирична терапия и профилактика. Наличието на различия в оценката на ефективността на комуникацията с микробиологичния сектор показва липса на стандартизирани канали за сътрудничество и ясно дефинирани роли. Това подчертава необходимостта от структурирани и дигитално подпомогнати механизми за колаборация, каквито са заложи

в софтуерното приложение Amira® – като централизирани микробиологични данни, достъпни за всички лекари в реално време, и възможност микробиолозите да участват в изграждането и актуализацията на медицинските алгоритми за подкрепа при вземане на клинично решение.

Установи се липса системно наблюдение и контрол на употребата на АБС от ръководителите на болничните отделения и болничното ръководство, както и липсата на софтуерни решения за дигитализация на местните политики за управление на АБС. Фактът, че 88% от анкетираните лекари не използват никакви дигитални софтуерни решения при лечение на бактериални инфекции, свидетелства за ограничена технологична подкрепа в този ключов аспект на клиничната практика. Това може да се дължи както на липсата на утвърдени и леснодостъпни решения, така и на липса на институционална инициатива за въвеждането им. Наблюдава се интересна зависимост между наличността и използването на дигитални инструменти в клиничната практика, от една страна, и високата заявена готовност на лекарите да приемат нови технологични решения, от друга. Изключително високият дял (100%) от анкетираните лекари, които заявяват готовност да използват ново софтуерно приложение за емпирично антибиотично лечение и профилактика, показва не само отвореност към иновации, но и належаща нужда от такава подкрепа в ежедневната практика. Това разграничава антибиотичната политика като една от областите в медицината, в които дигитализацията може да бъде въведена бързо и с висока степен на приемане, особено когато инструментите съобразени с нуждите на клиничните екипи.

В рамките на дисертационния труд беше проведено ретроспективно проучване на качеството на антибиотичната хирургична профилактика в Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, което разкри редица отклонения от създадените през 2017 г. локални ръководни принципи за провеждане на АХП в контекста на дисертационния труд на д-р Андрей Петров, дм. Установи се, че само 1 на всеки 8 пациенти получава антибиотична профилактика в пълно съответствие с добрата клинична практика и наличните утвърдени ЛРП. Сред основните установени проблеми се открояваше честата употреба на широкоспектърни антибиотици, включително цефалоспорини от трето поколение, дори и при нискорискови интервенции, за които първо поколение (Cefazolin) би било достатъчно ефективно. Констатира се и липса на стандартизация в избора на антибиотици спрямо вида оперативна интервенция, както и неоптимално време на

приложение на профилактичната доза. Имаше значителни пропуски във воденето на медицинската документация, а клиничното поведение често се базираше на личен опит, а не на следване на съществуващите ЛРП. Тези наблюдения потвърждават и допълват изводите от качествено и количествено проучване сред медицинските специалисти и показват, че дори при наличие на локални ръководни принципи, липсата на лесен достъп до тях, липсата на дигитализирана подкрепа при вземането на решения и недостатъчният контрол върху реалното им прилагане водят до чести и повтарящи се нарушения на добрите практики и следването на ЛРП.

Получените данни потвърждават необходимостта от стандартизиране и дигитализация на процеса по предоперативна антибиотична профилактика, както и от подобряване на оперативната отчетност и проследимост на приложените АБС. В рамките на дисертационния труд беше осъществена пилотна фаза на прилагане на дигитален прототип на софтуерната система (Amira®), насочена към дигитализиране на утвърдените през 2017 г. локални ръководни принципи за антибиотична хирургична профилактика (АХП) в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.

Софтуерният прототип включваше два основни функционални компонента – Компонент за подпомагане на вземането на терапевтично решение (Clinical Decision support tool - prototype) и Информационен модул (Information tool - prototype), които съвместно осигуряваха подкрепа при вземане на решения при провеждане на АХП в реално време. Особен принос на този модел беше възможността за персонализация на препоръките чрез логика, изградена на основата на decision-tree алгоритми, в които отговорите на специфични клинични въпроси (напр. наличие на алергия, вид операция, телесно тегло и др.) водеха съответно до различни препоръки за АХП.

Оценката на ефективността и възприемането на прототипа от страна на лекарите беше проведена чрез едномесечно наблюдение, събиране на данни за използването на приложението, както и чрез индивидуални интервюта с участващите хирурзи. Прототипът беше използван за широк спектър от хирургични интервенции, което показва универсалността на логиката на прототипа в различни клинични сценарии. Резултатите от анкетите след края на тестовия период показаха висока степен на удовлетвореност от страна на хирурзите – средна оценка за полезност 4.86 по скала на Likert (от 1 до 5), без получени негативни оценки или откази за следване на дадена препоръка. Това недвусмислено

показва, че решението е било възприето положително от лекарите, включително в условията на спешни хирургични интервенции, при които времето за вземане на решение е ограничено, а нуждата от структурирана информация – критична.

В хода на дисертационния труд бе нагледно извървян и описан пътя на изграждане на болнична антибиотична политика чрез сътрудничество между ключови болнични звена. Водеща роля в този процес изигра специалността Клинична фармакология и терапия, която обедини усилията на микробиологичното звено, клиничните екипи на Първа хирургична клиника, болничната аптека и ръководството на УМБАЛ „Георги Странски“.

Последователната работа включи:

- Структуриране и оценка на хирургичната дейност в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия чрез анализ на над 900 оперативни интервенции, което предостави ценна информация за оперативния профил на звеното и позволи обективно очертаване на честотата и разнообразието на извършваните хирургични процедури.
- Извършен бе прецизен анализ на микробиологичните изолати и нивата на антимикробна лекарствена резистентност на база предоставени данни от Лабораторията по клинична микробиология, което послужи като основа за изграждането на препоръки за провеждане на АХП. Чрез обобщаване на най-честите етиологични причинители и техния профил на резистентност се повиши клиничната релевантност на създадените алгоритми и се идентифицираха по-рисковите сценарии – например повишена честота на MRSA или мултирезистентни грам-отрицателни бактерии. Този анализ демонстрира нуждата от тясно сътрудничеството между микробиологичното звено и клиничната практика за подобряване на антибиотичната употреба и намаляване на риска от неефективна емпирична терапия или профилактика.
- Събиране и интерпретиране на информация за наличността на антимикробни лекарствени препарати в болничната аптека с цел съгласуване на изградените препоръки за АХП с реалните логистични възможности на звеното.
- Изготвяне на актуализирани локални ръководни принципи за антибиотична хирургична профилактика, съобразени с локалната епидемиологична обстановка, профила на извършваните хирургични интервенции и международните ръководства.

- Активна интердисциплинарна колаборация с хирургичния екип с цел утвърждаването на клиничната приложимост на изготвените алгоритми и постигане на консистентност в прилагането им. Чрез редовни срещи, съвместен преглед на конкретни клинични сценарии и двупосочна обратна връзка бяха създадени алгоритми, които отговарят както на научните препоръки, така и на реалностите на клиничната практика. Това сътрудничество повиши приемствеността и доверието към предложените решения. Подобен модел на работа доказва, че антимикробната политика не може да бъде ефективна без активното участие и ангажираност на всички звена в лечебното заведение.

Разработеното в хода на дисертационния труд веб-базирано приложение Amira® представлява иновативен инструмент за дигитализиране на болничната антибиотична политика, създадено в отговор на реални идентифицирани клинични предизвикателства. Архитектурата на потребителските профили на софтуера е гъвкаво изградена и отразява нуждите на различните професионални роли – лекари-клиницисти, микробиолози, клинични фармаколози, администратори. Новосъздадената вътрешна номенклатурна система за структуриране на информацията играе ключова роля за функционалната устойчивост на приложението – тя осигурява конкретна рамка за данните (антибиотици, форми, дозировки, индикации, патогени и др.) и улеснява бързото изграждане и актуализация на алгоритми без нужда от кодиране или въвеждане на информацията на ръка.

Информационният модул (Information tool) на приложението предлага интегриран достъп до три ключови компонента: 1) локални данни за бактериална етиология и антимикробна лекарствена резистентност, 2) международни и национални ръководства за лечение и профилактика на бактериални инфекции, и 3) кратки характеристики на продуктите. Този модул интеграция елиминира необходимостта от търсене на информация в множество външни системи, подпомага обучението и самоподготовката на клиничния персонал и гарантира консистентност в терапевтичния подход.

Модулът за подкрепа при вземане на клинични решения (Clinical Decision Support Tool) е ядрото на софтуера Amira®. Чрез decision-tree логика (дървовидна логика за вземане на решения) той предлага персонализирани препоръки за антибиотична терапия и профилактика въз основа на локалната антибиотична политика и индивидуалните характеристики на пациента. Системата отчита фактори като анамнеза, алергии, телесно

тегло, бъбречна функция, риск от MRSA и други мултирезистентни патогени и предлага ясна, научно обоснована препоръка с пълна информация за начин и време на приложение на АБС, възможни нежелани лекарствени реакции и клинично-значими лекарствени взаимодействия. Благодарение на своя интуитивен потребителски интерфейс и модулна архитектура, инструментът позволява на лекуващите лекари да достигнат до терапевтично решение в рамките на няколко секунди, дори в условия на спешност. Неговата уникалност се състои в двойната персонализация — едновременно спрямо локалната микробиологична обстановка и спрямо индивидуалния профил на пациента.

Модулът за управление на пациенти (Patient Management Tool) позволява проследяване в реално време на назначената терапията и профилактиката с АБС в рамките на болничното отделение. Системата автоматично изпраща напомнания към лекарите за ключови клинични действия — например, необходимост от ревизия на терапията на 72-рия час, деескалация при наличие на микробиологични резултати или прекратяване приложението на антибиотика при липса на клинични данни за инфекция. По този начин модулът допринася за избягване на едни от най-честите грешки при антибиотичното лечение – ненужно удължаване на терапията, забавена деескалация или липса на проследяване на ефекта от лечението. Така модулът подпомага не само рационалната антибиотична употреба, но и повишава координацията между екипите.

Чрез Инструмента за изграждане и актуализиране на медицински алгоритъм (Decision Tree Builder Tool) на Amira® клинични фармаколози и микробиолози могат самостоятелно и независимо от IT специалисти да изграждат, редактират и симулират медицински алгоритми, без необходимост от умения по програмиране. Интуитивният визуален интерфейс осигурява висока оперативна гъвкавост и позволява бързо адаптиране на алгоритмите спрямо променящите се данни за антимикробна лекарствена резистентност, епидемиологични особености или поява на нови терапевтични ръководства. Инструментът е особено иновативен със своята „decision-tree“ визуализация, в която въпросите представляват „клони“, а терапевтичните препоръки – „листа“. Всеки елемент от дървото може да бъде редактиран поотделно, което значително намалява риска от грешки.

Модулът за мониторинг и контрол (Monitoring and Statistics Tool) осигурява възможност за анализ на антибиотичната употреба в реално време – по диагнози, екипи, тип лечение. Различни показатели във връзка с антибиотичната употреба, както и причините за

отклонение от препоръките, се визуализират динамично и са достъпни за клиницисти, ръководители и отговорни институции. По този начин се подпомагат одитът, отчетността и стратегическото управление на антибиотичната политика.

Не на последно място, приложението Amira® е разработено с вградена мултиезична поддръжка, като цялата терминология и интерфейс са паралелно въведени на български и английски език. Това отваря възможност за международна интеграция и прилагане на софтуера в чуждестранни болници, адаптирайки го към техните локални политики и данни.

В международен план съществуват различни софтуерни решения, насочени към дигитализация на болничната антибиотична политика и подкрепа при вземане на клинични решения. Сред тях се открояват системи като Firstline®, TREAT®, Senti7® Antimicrobial Stewardship, eGuideline, Antibiotic Advisor и др., използвани предимно в болници в САЩ, Канада, Нидерландия и Австралия. Повечето от съществуващите платформи се характеризират с ограничена персонализация спрямо конкретния пациент или са силно зависими от външни IT екипи за актуализация на алгоритмите и интеграция на локални данни. За разлика от тях, разработеното приложение Amira® се отличава с двойна персонализация на препоръките – на база локалната антимикробна резистентност и на база индивидуалните характеристики на пациента, което позволява по-прецизни и релевантни клинични решения. Допълнително, вградените инструменти за автономно изграждане и актуализиране на алгоритмите чрез интуитивен Decision Tree Builder Tool, както и възможността за локално създаване на номенклатури, дават значително предимство пред съществуващите платформи, които често изискват външна намеса за структурни промени.

Разработката на дигиталното приложение Amira® се осъществи като пряк отговор на установените при литературната справка, проучването сред български болници и одити в хирургични отделения пропуски при рационалната употреба на АБС в България. Чрез внедряване на пет модула (подкрепа при вземане на решения, управление на пациенти, информационен модул, алгоритмичен конструктор и модул за мониторинг), Amira® дава всичко необходимо като инструменти за цялостна дигитална трансформация на антибиотичната политика на дадено лечебно заведение. Amira® демонстрира как интегрираният подход – комбиниращ интердисциплинарна експертиза, клиничен опит и технологични иновации – може да осигури реална промяна в начина, по който се управлява антибиотичната политика в болнични условия.

VI. ИЗВОДИ

1. Установи се липса на лесно достъпни и/или редовно актуализирани национални и местни (болнични) антибиотични политики за предотвратяване и лечение на бактериални инфекции, недостатъчно влияние на фактора локална антибиотична резистентност върху вземането на терапевтичното решение, често използване на неактуализирани източници на информация и влияние на поведението на други хора (колеги, фармацевтични представители) върху терапевтичното решение при употреба на АБС от лекари в България

2. Проведените одити на антибиотичната употреба в хирургични отделения разкриват системни пропуски в прилагането на рационална антибиотична политика и в информираността на лекарите, което обосновава нуждата от промяна в сферата на обучението, достъпа до микробиологични данни и локалните антибиотични политики, както и мониторинга и контрола на антибиотичната употреба

3. Изграждането на актуализирани ЛРП за АХП, съобразени с локалната епидемиологична ситуация и международните насоки, е възможно само при наличие на надеждни локални данни за бактериалната етиология и антимикробна лекарствена резистентност, което подчертава ключовото значение на тясната колаборация между лабораториите по микробиология и клиничните звена.

4. Разработеното уеб-базирано приложение Amiga[®] е първото по рода си дигитално решение за управление на болнична антибиотична политика и демонстрира потенциал за устойчиво приложение както в национален, така и в международен контекст.

5. Дигитализацията на антибиотичната политика чрез Amiga[®] съществено подобрява достъпа до персонализирани терапевтични препоръки, локални микробиологични данни и ръководства, което подпомага вземането на решения в реално време и повишава качеството на антибиотичната употреба.

6. Инструментът за изграждане на медицински алгоритми, въведен в приложението, осигурява оперативна самостоятелност на микробиолозите и клиничните фармаколози и позволява гъвкава и навременна адаптация на алгоритмите без нужда от IT поддръжка.

7. Дигиталният модул за мониторинг и статистика позволява проследяване на ключови показатели за антибиотична употреба, както и автоматизирано отчитане на отклонения от препоръките, което може да подпомогне вътрешен и външен одит от страна на здравните институции.

8. Настоящият софтуерен модел може да послужи като пилотен прототип за въвеждане на клинична decision-support система в университетските и областните болници в България, с последваща адаптация на национално ниво. В тази връзка би било удачно да се препоръча Министерството на здравеопазването и заинтересовани институции като Изпълнителна агенция „Медицински надзор“ (ИАМН), Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ), Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ), Български лекарски съюз (БЛС) и др. да подкрепят процеса на дигитализация на антибиотичните политики в болнични условия чрез разработване на стандарти и стимули за въвеждане на софтуерни решения като Amiga® в болничната мрежа.

VII. СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ

I. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърдено бе, че антибиотичната хирургична профилактика (АХП) в две университетски клиники по хирургия, в преобладаващата си част все още се провежда нерационално, включващо нерационален избор на антибиотик (напр. рутинно използване на цефтриаксон), неадекватни начало и продължителност на АХП (над 48 часа), както и приложение на АХП при нискорискови пациенти, при които АХП не е показана (напр. при лапароскопска холецистектомия), независимо от публикуваните национални и международни ръководства за провеждане на АХП (д-р Андрей Петров: Дисертационен труд за присъждане на ОНС доктор, 2017 г.).

2. Потвърдена е необходимостта от интердисциплинарна колаборация между звената по микробиология, клинична фармакология, хирургични и други отделения, болнична аптека и ръководство на болницата за изграждане на реалистична и устойчиво приложима болнична антибиотична политика.

II. Научно-теоретични приноси

1. Идентифициране и систематизиране на основните бариери пред ефективното прилагане на болнична антибиотична политика в България чрез количествен и качествен анализ на поведенчески фактори при употреба на АБС, основан на анкетиране, индивидуални интервюта с лекари от различни специалности и одити на провежданата антибиотична хирургична профилактика.

III. Научно-приложни приноси

1. Разработване и внедряване в клиничната практика на софтуерното приложение Amira[®] - първото по рода си в световен мащаб дигитално решение за управление на болнична антибиотична политика, достъпно от всяко устройство с интернет, което обединява Модул за клинична подкрепа на решения (Clinical decision support tool), Модул за управление на пациенти (Patient management tool), Модул за изграждане и актуализиране

на медицински алгоритъм (Decision tree builder tool), Информационен модул (Information tool), Модул за мониторинг и контрол на антибиотичната употреба (Monitoring and statistics tool), които дават всичко необходимо като инструменти за цялостна дигитална трансформация на антибиотичната политика на дадено лечебно заведение

2. Създаване на иновативен инструмент за подкрепа при вземане на клинични решения, реализиращ двойна персонализация на терапевтичната препоръка – както спрямо локалната антимикробна лекарствена резистентност и съответно болничната антибиотична политика, така и спрямо индивидуалните характеристики на пациента (напр. алергии, телесно тегло, бъбречна функция, рискови фактори).

3. Създаване на интуитивен софтуерен инструмент за изграждане и актуализиране на медицински алгоритми за подкрепа при вземане на клинични решения, който позволява на специалисти по микробиология и клинична фармакология и терапия да създават, адаптират и поддържат алгоритмите, без необходимост от програмистка намеса, което осигурява гъвкавост, автономност и своевременна реакция и е предпоставка за устойчивост и практическа приложимост на дигиталната антибиотична политика в болнични условия.

4. Демонстриране на възможностите на софтуера Amira® като инструмент за продължаващо медицинско обучение, проследимост на антибиотичната употреба и административна отчетност в реална клинична среда.

5. Създаване на номенклатурна система, улесняваща изграждането и поддръжката на алгоритми за антибиотична политика в болнични условия с висока приложимост при дигитални решения, както и въвеждане на мултипотребителска система с персонализирани профили и контрол на достъпа, гарантираща съвместна отговорност между отделения, микробиологични звена и болнично ръководство.

6. Иновативният характер на разработеното софтуерно приложение Amira®, високата актуалност на таргетирания проблем, свързан с антимикробната лекарствена резистентност, както и цялостният подход при проектирането и реализацията на дигиталната платформа, получиха признание под формата на награди и отличия от редица престижни европейски и международни организации, което показва практическата стойност, международния потенциал и възможността за широкомащабно внедряване на софтуера като новаторско българско решение за дигитализиране и стандартизиране на болничната антибиотична политика.

VIII. Публикации, научни участия и проекти, свързани с дисертационния труд

Публикации в списания с импакт фактор:

1. **Natalia Konova**, Andrey Petrov, Diana Pendicheva, Yavor Assyov, Emil Gatchev; Key features of hospitals antibiotic stewardship software solutions needed for successfully optimizing patient outcomes while fighting antibiotic resistance on a global scale – a shared experience. *Pharmacia Journal*, 2024 [Web of Science (1.1); Scopus (2.4)] <https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e130414>

Публикации в списания с импакт ранк:

1. **Natalia Konova**; Development of interactive software solution “Amira®” to optimize and personalize antibiotic prescriptions and fight AMR in Bulgarian hospitals. *Journal of IMAB - 2022*; vol. 28 (Supplement 12 SEEC & 32 IMAB); Section Medicine. ISSN: 1312-773X; DOI:<https://dx.doi.org/10.5272/jimab.2022Supplement1>
<https://www.journal-imab-bg.org/issues-2022/Supplement/2022-Supplement1-Medicine.pdf>

Публикации в български списания:

1. **Д-р Наталия Конова**, д-р Андрей Петров, проф. д-р Емил Гачев; Оценка на подготовката на медицинското съсловие за имплементиране на национална антибиотична политика и дигитални решения за борба с антимикробната лекарствена резистентност. 216 стр. *Списание MEDINFO*, Брой 01 2025, Година XXV, ISSN 1314-0345, ISSN online 2603-4158. <https://medinfo.bg/%d0%b1%d1%80%d0%be%d0%b9-1-2025/>

Участия в международни научни форуми с публикувани резюмета в списания с импакт фактор или импакт ранк:

1. **Natalia Konova**, Andrey Petrov, Emil Gatchev; Analysis of antibiotic usage in Bulgarian hospitals and development of antibiotic stewardship software solution to improve the implementation of local antibiotic stewardship policies. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, Volume 39, Supplement, 2024, Page 28, ISSN 2213-7165 <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.10.087> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716524002649>

2. **Natalia Konova**, Emil Gatchev; Interactive software solution to optimize and personalize antibiotic prescriptions and fight AMR in hospitals. Joint Forum SEEC-IMAB, 12-th South-East European Conference of chemotherapy, infections and cancer and 32-st Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria, 20-23.10. 2022, Stara Zagora (Journal of IMAB, 2022; vol. 28, Supplement 12 SEEC& 32 IMAB, Section Medicine, e-ISSN: 1312-773X, Page 165-168)

3. **Natalia Konova**, Andrey Petrov, Emil Gatchev; Analysis of antibiotic usage in Bulgarian hospitals and development of antibiotic stewardship software solution to improve the implementation of local antibiotic stewardship policies. 33rd International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC), 3–6.11.2024, Istanbul, Turkey (Journal of Global Antimicrobial Resistance, Volume 39, Supplement, 2024, ISSN 2213-7165p. 28, Page 28)

Участия в национални научни форуми с публикувани резюмета:

1. **Конова, Н.** Софтуерно приложение за оптимизиране на ефективността и безопасността на антибиотици в болнични условия; III-та Национална научна конференция „ДРЪЗНОВЕНИЕ И МЛАДОСТ ВЪВ ФАРМАКОЛОГИЯТА”, 30.09-02.10.2022, Цигов чарк (доклад-презентация, стр. 3)

Участия в научни програми и финансираня:

1. Участие в програмата „Млади учени и постдокторанти 2 - Модул Млади учени“ за периода 01.11.2022 г. - 31.12.2023 г. с тема „Софтуерно приложение за оптимизиране на ефективността и безопасността на антибиотици в болнични условия“

2. Участие в научноизследователска и иновационна програма за развитие „Медицина за здраве“ (Med for Health) на Медицински университет - Плевен. Проектът е в изпълнение на договор BG-RRP-2.004-0003-C01 по процедура чрез директно предоставяне на безвъзмездна финансова помощ „Създаване на мрежа от изследователски висши училища в България“ по националния план за възстановяване и устойчивост. Научни групи: „Научно ръководство и експертна подкрепа за внедряване на фармакогеномиката в клиничната практика“. Проект – „Фармакогенетика и фармакогеномика за съвременна оценка и индивидуализиране на лекарствената терапия в клиничната практика, фокусирана върху социално значими заболявания“

3. Финансиране от Европейски фонд за регионално развитие по Оперативна програма „Иновации и конкурентноспособност“; 2014-2020, Фонда на фондовете в България

Спечелени награди:

1. Спечелен приз за най-добра презентация като млад учен в секция „Медицина“ по време на JOINT FORUM, 12-TH SEEC AND 32-ND ANNUAL ASSEMBLY OF IMAB. Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria, 20-23 October 2022

2. Спечелени 2 награди на технологичната компания Интел (Intel Corporation AI Innovators Award – юни 2022 г.; Intel AI Global Impact Festival - септември 2022 г.) за потенциал на проекта за интегриране на изкуствен интелект и machine-learning подходи с цел допълнително оптимизиране на ефективността и безопасността на антибиотичната употреба и мониториране на антибиотичната резистентност на европейско ниво

3. Спечелна награда на Американската търговска камара в Европейския съюз (AmCham) и „Джуниър Ачийвмънт Европа“ за проект на годината в Европа за 2023 г.

4. Селекция за Eastern European Travel Award (YITA) по време на 33rd International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC), Istanbul, Turkey, 3–6.11.2024