

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна  
степен „ДОКТОР“ на

д-р Наталия Людмила Грозданова

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

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:**

ПРОФ. Д-Р ЕМИЛ МИЛЧЕВ ГАЧЕВ, ДМ

## С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

<b>ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....</b>	<b>5</b>
<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>7</b>
<b>II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....</b>	<b>9</b>
1. Определяне на ключови термини.....	9
2. Исторически преглед на събитията, свързани с откриването на АБС.....	10
3. Антимикробна лекарствена резистентност .....	13
3.1 Видове антимикробна лекарствена резистентност.....	13
3.2 Механизми на възникване на антимикробна лекарствена резистентност.....	15
3.3 Мерки и инициативи във връзка с борбата с антимикробната лекарствена резистентност .....	22
3.4 Глобални институции за мониторинг на антимикробната резистентност.....	25
3.5 Национални институции, ангажирани с проблема АМР.....	29
3.6 АМР данни за Европа и България.....	33
4. Употреба на антибактериални средства.....	39
4.1 Данни за антибиотичната употреба в Европа и България.....	39
4.2 Общи данни за антибиотичната употреба в болничния сектор в България.....	41
5. Антибиотични политики, Antibiotic stewardship програми (ASP) и ролята на специалността Клиничната фармакология и терапия.....	49
<b>III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....</b>	<b>54</b>
<b>IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....</b>	<b>55</b>
1. Проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационално използване на антибиотиците, посредством качествени и количествени методи – онлайн анкета и индивидуални интервюта.....	55
2. Клиничен материал – ретроспективно проучване на употребата на антибиотици за хирургична профилактика.....	57
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“.....	62

4. Разработване на нови локални принципи за провеждане на антибактериална хирургична профилактика в Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“.....	63
5. Разработване на софтуерно приложение (Amira®) за дигитализиране на антибиотичната политика на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“.....	68
<b>V. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>72</b>
1. Резултати от проведеното проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационална употреба на АБС – онлайн анкета .....	72
2. Резултати от проведеното проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационална употреба - индивидуални интервюта.....	75
3. Резултати от ретроспективно проучване на употребата на АБС за хирургична профилактика в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.....	77
3.1 Обща оценка на качеството на провежданата АХП.....	77
3.2 Основни наблюдения и изводи относно провежданата АХП в Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.....	79
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“.....	80
4.1 Представяне на одитния анализ и дадени препоръки за оптимизиране провеждането на АХП в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.....	82
4.2 Резултати от въвеждане на прототип на дигитално приложение в клиничната практика на Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“.....	82
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“.....	90
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.....	90

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.....	94
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.....	102
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.....	104
6.1	Предизвикателства при обработка на болнични оперативни данни посредством болничната информационна система.....	106
6.2	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”.....	109
6.3	Обзорна оценка на практиките по антибиотична профилактика и лечение на постоперативни инфекции в Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия към Първа клиника по хирургия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски”.....	111
6.4	Сътрудничество с болничната аптека за осигуряване на устойчиво прилагане на антибиотичната политика.....	113
6.5	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”.....	113
7.	Резултати от разработване на софтуерно приложение (Amira®) за дигитализиране на антибиотичната политика на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски.....	118
7.1	Потребителски профили и архитектура на достъпа .....	119
7.2	Инструмент за системни известия чрез електронна поща.....	123
7.3.	Създаване на номенклатурна система за поддържане на функционалността на приложението.....	124
7.4	Информационен модул: централизирана база от информация, подпомагаща рационалната антибиотична употреба.....	126

7.4.1 Компонент с данни за етиологичната структура и локалната антимикробна лекарствена резистентност (Bacterial resistance).....	127
7.4.2 Компонент за бърз достъп до международни и национални ръководства (Antibiotic guidelines).....	128
7.4.3 Компонент за бърз достъп до Кратките характеристики на продуктите (Antibiotic leaflets).....	129
7.5 Модул за подкрепа при вземане на клинични решения (Clinical Decision Support Tool).....	130
7.6 Модул за управление на пациенти (Patient Management Tool).....	134
7.7 Инструмент за изграждане и актуализиране на медицински алгоритъм (Decision Tree Builder Tool).....	137
7.8 Модул за мониторинг и контрол на антибиотичната употреба (Monitoring and Statistics Tool).....	142
7.9 Мултиезична поддръжка и потенциал за международна интеграция.....	143
<b>VI. ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>144</b>
<b>VII. ИЗВОДИ.....</b>	<b>159</b>
<b>VIII. НАУЧНИ ПРИНОСИ.....</b>	<b>161</b>
<b>IX. ЛИТЕРАТУРНА СПРАВКА.....</b>	<b>163</b>

## 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
- НЗС 2020 – Национална здравна стратегия 2030 г.
- ПДД – предписвана дневна доза
- ПРИ – Постоперативна ранева инфекция
- СЗО – Световна здравна организация
- ТЛМ – терапевтичен лекарствен мониторинг
- Amira<sup>®</sup> - Antimicrobial Resistance Assistant
- AMS – Antimicrobial stewardship program (Програма за антибиотична политика)
- 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)
- EML – Essential Medicines List (Есенциална лекарствена листа)
- kg – килограм
- l – литър
- MDRO – Multi-drug resistant organism (полирезистентен организъм)
- mg – милиграм
- MIC90 - Minimum Inhibitory Concentration (Минимална инхибираща концентрация)
- ml – милилитър
- MRSA – Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (метицилин-резистентни Staphylococcus 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. <sup>[1]</sup> 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. <sup>[2]</sup> 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. <sup>[3]</sup> 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. <sup>[4]</sup> Въпреки че значително по-малък процент от употребата на АБС в България се дължи на болничната употреба (около 10%) <sup>[4]</sup>, 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. <sup>[5]</sup>

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%. <sup>[4]</sup> Окончателният съвместен доклад от посещенията 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. [6]

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 [7] 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.

## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. Определение на ключови термини

**Антимикробно средство** е всяко вещество с естествен, полусинтетичен или синтетичен произход, което при определени *in vivo* концентрации убива или възпрепятства растежа на микроорганизми.

**Антибактериални средства (АБС)** са онези антимикробни средства, които въздействат конкретно върху бактериални патогени. **Антибиотикът** е вещество, произведено или получено (произведено по химичен път) от микроорганизъм, което селективно унищожава или възпрепятства растежа на други микроорганизми. Терминът „антибиотик“ често се използва за означаване на антибактериални средства. В настоящия дисертационен труд ще се използва предимно терминът Антибактериални средства със съкращението АБС.

**Придобита антимикробна резистентност** е резистентност на микроорганизъм към антимикробно средство, което първоначално е било ефективно за лечението на инфекции, причинени от този микроорганизъм.

**Полирезистентен организъм (multi-drug resistant organism – MDRO)** е микроорганизъм, който не е чувствителен към поне едно средство от всяка от три или повече категории антимикробни средства (или две или повече категории антимикробни средства за *Mycobacterium tuberculosis*).

Видове **антимикробна лекарствена употреба**:

- **Емпиричната антимикробна терапия** е основана на клинична преценка за най-вероятния причинител на инфекцията, преди наличието на микробиологични данни
- **Насочената антимикробна терапия** се провежда в резултат на подходящо диагностично или референтно изпитване е известен инфектиращият организъм и неговата антимикробна чувствителност.
- **Антимикробна профилактика** е използването на антимикробни средства с цел превенция на инфекции, най-често в контекста на хирургични интервенции или

високорискови клинични състояния

**Рационалната употреба на антимикробни средства** е употребата, която е от полза за пациента и същевременно свежда до минимум вероятността от неблагоприятни ефекти (включително токсичност и селективен подбор на патогенни организми като *Clostridium difficile*) и възникването или разпространението на антимикробна резистентност. Други термини, използвани със същата цел, са благоразумна, подходяща, правилна и оптимална.

**Антибиотичната политика**, наричана още антибиотичен стюардшип (от англ. Antimicrobial Stewardship – AMS), представлява координиран набор от стратегии и действия, целящи оптимизиране на употребата на антибиотици с оглед подобряване на клиничните резултати, минимизиране на нежеланите ефекти и ограничаване на развитието на антимикробна резистентност. (WHO 2019; IDSA 2016; ECDC 2021)

## 2. Исторически преглед на събитията, свързани с откриването на АБС

Данни за използването на микроорганизми, които произвеждат вещества с антибиотични свойства, с цел предотвратяване на различни болести, могат да се намерят в историята хилядолетия назад, като например употребата на мухлясал хляб за лечение на отворени рани в Сърбия, Китай, Гърция и Египет преди повече от 2000 години. <sup>[8]</sup> Немският нобелов лауреат Пол Ерлих, чиято лаборатория през 1909 г. разработва синтетичното лекарство арсфенамин (салварсан) за лечение на *Treponema pallidum* (причинителят на сифилис), <sup>[9]</sup> формулира концепцията за „магически куршум“ като възможността да се убият специфични патогенни микроби (бактерии), които причиняват заболявания в тялото на човек, но без да се навреди на самото тяло. Синтетичният сулфаниламид (Prontosil) е първият сулфонамид, открит през 1906 г. и разработен като багрило, който започва да се използва като антимикробно средство през 1933 г. от изследователски екип, ръководен от Герхард Домагк в Германия. <sup>[10]</sup> Сулфонамидите са първите ефективни, широкоспектърни антимикробни средства, въведени в клиничната употреба и все още се използват днес, но до голяма степен са изместени след откриването на пеницилина.

Сър Александър Fleming работи върху култура от болестотворни бактерии, когато забелязва спорите на зелена плесен (*Penicillium chrysogenum*) в едно от петритата си. Той заключава, че наличието на мухъл предотвратява растежа на бактериите. Не след дълго

успява да докаже, че това вещество спира развитието и на редица други вредни бактерии. Флеминг постулира, че мухълът трябва да отделя антибактериално вещество, което той нарича пеницилин през 1928 г. <sup>[11]</sup> Откриването на бета-лактамна структура на пеницилина през 1945 г. е важен пробив, тъй като позволява разработването на полусинтетични производни, заобикалящи резистентността към пеницилин.

Антибиозата между микробите е описана много преди откриването на пеницилина, включително от Луи Пастър, който предполага, че някои микроби могат да отделят субстанции, които да са смъртоносни за други бактерии. <sup>[12]</sup> Селман Уоксман започва системно изследване на микробите като продуценти на антимикуробни съединения в края на 30-те години на миналия век. През 1941 г. Уоксман дефинира термина „антибиотик“ като „съединение, произведено от микроб, за унищожаване на други микроби“, като играе важна роля в идентифицирането на обитаващите почвата *Actinomycetales* (актиномицети) като производители на антимикуробни съединения (включително съединенията неомисин и стрептомицин). <sup>[13]</sup>

Дейността на Флеминг и Уоксман инициира „Златните времена“ в откриването на нови антибиотици, продължаващи от 1940-те до 1960-те години. Повечето от откритите през този период антибиотици все още са в клинична употреба и днес (Аминогликозиди – 1944 г., Амфениколи 1947 г., Тетрациклини и Цефалоспорини – 1948 г., Полимиксини – 1950 г., Макролиди – 1952 г., Гликопептиди – 1954 г., Флуорохинолони – 1962 г. и др., <sup>[14]</sup> <sup>[15]</sup> но тяхната ефективност е намалена поради нарастването на Антимикуробната лекарствена резистентност (АМР). <sup>[16]</sup> Още през 1945 г. обаче Флеминг прогнозира, че прекомерната употреба на пеницилин може да доведе до селекция и размножаване на мутантни форми на бактериите, които да са устойчиви на ефекта на медикамента. Независимо от това притеснение, антибиотикът скоро става свободно достъпен и все по-широко използван в обществото без строги регулации. Прогнозата на Флеминг се сбъдва, в крайна сметка се развила широко разпространена бактериална резистентност към пеницилина, което наложило повечето страни да ограничат употребата на пеницилин само по лекарско предписание до 1955 г.

Способността на бактериите да избягват ефекта на антимикуробните лекарства сравнително скоро след въвеждането му за употреба става все по-проблематична в съвременната медицина, особено, когато резистентността обхваща няколко класове

антибиотици. В днешно време пречките пред разработването на нови антибиотици включват дългия път до получаване на разрешително за продажба, високата цена за разработка, нисък процент на успех и висок риск от развитие на резистентност. Понастоящем са необходими приблизително 10-15 години, за да може кандидат-антибиотик да премине от предклиничните към клиничните си етапи на развитие. <sup>[17]</sup> За антибиотици от съществуващи класове средно само едно от всеки 15 лекарства в предклинична разработка ще достигне до пациента. За нови класове антибиотици, вероятността е два пъти по-малка - само един от 30 кандидати ще достигне до употреба в клинични условия. Пандемията от COVID-19 също забави напредъка на клиничните изпитвания и отклони вниманието на и без това ограничените на брой инвеститори. <sup>[16]</sup>

Необходимо е предприемането на спешни и съгласувани мерки за повишаване на инвестициите в научноизследователска и развойна дейност от страна на правителствата и частния сектор в Европа. Европейската комисия публикува през 2023 г. своето предложение за ревизиране на правилата, свързани с фармацевтичните продукти в ЕС. Една от разпоредбите, които бяха предложени за справяне с дълбоката криза в изследванията и разработката на антибиотици, е така нареченият „Прехвърляем ваучер за ексклузивност“ (“Transferable Exclusivity Voucher”), който предоставя на производителите допълнителна година ексклузивност за всяко от техните лекарства и възможността да продават ваучера на разработчици на други лекарства, което е само един от примерите за мерки, които могат да се вземат с цел насърчаване на процесите на разработка на нови антибиотични молекули. <sup>[9]</sup>

Въпреки, че откриването на антибиотиците е удължило средната продължителност на живота на човечеството днес със около 23 години, <sup>[16]</sup> постепенният спад в откриването и разработването на нови антибиотични групи и еволюцията на лекарствената резистентност при редица патогени, засягащи човешкия организъм, доведе до настоящата световна криза във връзка с антимикробната лекарствена резистентност. Днес, след десетилетия на научен напредък и клинична практика, предизвикателствата около антимикробната резистентност изискват не просто нови молекули, а системни, координирани подходи, обединяващи иновации, дигитализация и устойчиво поведение при предписване. Историческият преглед ни напомня, че всяко значимо научно откритие, ако не бъде управлявано отговорно, може да загуби своята ефективност.

### 3. Антимикробна лекарствена резистентност

Антимикробната лекарствена резистентност (АМР) е обявена от Световната здравна организация (СЗО) за една от десетте водещи глобални заплахи за общественото здраве. Всяка година приблизително 1.27 милиона смъртни случаи се дължат директно на инфекции, причинени от мултирезистентни патогени, а още 4.95 милиона са индиректно свързани с АМР. <sup>[17]</sup> Прогнозите сочат, че ако не бъдат предприети ефективни мерки, до 2050 г. АМР може да причини до 10 милиона смъртни случая годишно в световен мащаб – повече, от колкото в резултат на хронични заболявания като рака и да доведе други 24 милиона души до крайна бедност. <sup>[18]</sup> Според Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC), в страните от Европейския съюз АМР е отговорна за приблизително 35 000 смъртни случая годишно. За България държавната агенция „Национална сигурност“ (ДАНС) идентифицира прекомерната употреба на антибиотици и нарастващата АМР като втората основна заплаха за националната ни сигурност, считано от 2024 г. <sup>[20]</sup>

#### 3.1 Видове антимикробна лекарствена резистентност

Антимикробната лекарствена резистентност (АМР) може да бъде класифицирана в няколко основни категории в зависимост от механизма на възникване и клиничното ѝ значение: <sup>[21-23]</sup>

**1. Вродена (първична, естествена) резистентност** - Представлява естествената нечувствителност на даден бактериален вид към определено антимикробно лекарствено средство, без наличието на предходна експозиция или придобити генетични мутации. Тя се дължи на структурни или физиологични характеристики на микроорганизма, които възпрепятстват действието на антибиотика. Например, всички Грам-отрицателни бактерии имат вродена резистентност към гликопептиди (ванкомицин и тейкопланин).

**2. Придобита (вторична) резистентност** - Развива се в резултат на генетични мутации или придобиване на резистентни гени чрез хоризонтален генен трансфер (конюгация, трансформация, трансдукция). Този тип резистентност възниква след експозиция на антимикробното средство и представлява адаптационен отговор на микроорганизма. Пример са метицилин-резистентните *S. aureus* (MRSA), които придобиват

*tesA* ген, кодиращ променен PBP2a (Penicillin-Binding Protein 2a).

**3. Абсолютна резистентност** - Това е форма на резистентност, при която нито системното, нито локалното приложение на антимикробното средство не може да постигне терапевтично ефективни концентрации *in vivo*, независимо от дозата. Тя често се дължи на множествени резистентни механизми и е свързана с терапевтичен неуспех.

**4. Относителна резистентност** - Налице е, когато минималната инхибираща концентрация (MIC) на даден антибиотик спрямо определен микроорганизъм е над постижимите концентрации в системната циркулация, но може да бъде достигната при локално приложение (напр. очни капки, интракавитарна терапия).

Повечето антимикробни съединения са съединения, които се срещат в природата и като такива съвместно живеещите с тях бактерии са развили механизми за преодоляване на тяхното действие, за да оцелеят. Тези организми често се считат за „вродено“ резистентни към един или повече антимикробни средства. Но, когато се говори за проблема с АМР в клинични условия, обикновено се има предвид „придобита резистентност“ в бактериална популация, която първоначално е била податлива на антимикробното съединение, но поради мутации в хромозомни гени или поради придобиване на външни генетични детерминанти на резистентност в даден момент спира да бъде. Важно е да се подчертае, че концепцията за антимикробна резистентност/чувствителност в клиничната практика е относително явление, върху което влияят различни фактори, включително мястото на инфекцията, PK/PD характеристики на АБС и дозировката му.

Европейският комитет по изпитване на антимикробна чувствителност (EUCAST - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) през 2019 г. промени дефинициите си за категориите S, I и R, използвани за изпитване на чувствителност на микроорганизмите към АБС: [24]

- S (Susceptible) - Микроорганизмът се категоризира като "Чувствителен, стандартен режим на дозиране", когато има голяма вероятност за терапевтичен успех при използване на стандартен режим на дозиране на агента.
- I (Susceptible, increased exposure\*) - Микроорганизмът се категоризира като „Чувствителен, повишена експозиция\*“, когато има голяма вероятност за терапевтичен успех, ако експозицията на агента се увеличава чрез коригиране на режима на дозиране или чрез концентрацията му в мястото на инфекцията.

- R (Resistant) – Микроорганизъмът се категоризира като „Резистентен“, когато има голяма вероятност от терапевтичен неуспех, дори когато има повишена експозиция.

\*Експозицията е функция на това как начинът на приложение, дозата, интервалът на дозиране, времето на инфузия, както и разпределението и екскрецията на антимикробния агент ще повлияят на инфектирания организъм на мястото на инфекцията.

По този начин, когато се лекуват устойчиви на влиянието на АБС бактерии, интерпретацията на моделите на чувствителност може да варира в зависимост от клиничния сценарий. Например, концентрацията на АБС гентамицин, постигната в урината, може да бъде достатъчно висока за лечение на инфекция на долните пикочни пътища, причинена от микроорганизъм, за който се съобщава, че е резистентен на гентамицин. По подобен начин са установени различни гранични стойности на пеницилина за *Streptococcus pneumoniae* в зависимост от това дали изолатът причинява менингит спрямо други видове инфекции, като се вземат предвид нивата на лекарството, които действително достигат до цереброспиналната течност.

### **3.2 Механизми на възникване на антимикробна лекарствена резистентност**

Бактериите имат забележителна генетична пластичност, която им позволява да реагират на широк спектър от заплахи от околната среда, включително влиянието на антибиотични молекули, които могат да застрашат тяхното съществуване. Антимикробната лекарствена резистентност, възникваща поради придобити мутационни промени, е разнообразна и варира по сложност. Основните известни механизми на антимикробна лекарствена резистентност се осъществяват чрез мутации в ген(и), свързани с механизма на действие на антибиотика, и/или придобиване на чужди ДНК детерминанти на резистентност чрез хоризонтален генен трансфер. Чрез мутации в гените се осъществяват следните механизми на резистентност:

- модификация на антимикробната цел
- намаляване на усвояването на антибиотика
- активиране на ефлуксни механизми за изхвърляне на вредната молекула

- глобални промени във важни метаболитни пътища чрез модулиране на регулаторни мрежи

Придобиването на чужд ДНК материал чрез хоризонтален генен трансфер посредством трансформация (включване на гола ДНК – рядко), трансдукция (медирана от фаги) и конюгация (чрез директен контакт на клетките посредством мобилни генетични елементи или директен трансфер от хромозома на хромозома) е един от най-важните двигатели на бактериалната еволюция и често е механизъм, отговорен за развитието на антимикробна лекарствена резистентност. Мобилните генетични елементи включват плаزمиди, транспозони и интегрони – с особено значение за разпространението на ESBL и carbapenemase-гени. [25]

Бактериите имат сложни механизми, за да избегнат вредния ефект на антимикробните молекули. Трябва да се отбележи, че резистентността към даден антимикробен клас може да бъде постигната чрез множество биохимични пътища и една бактериална клетка може да бъде в състояние да използва набор от механизми на резистентност, за да оцелее след експозиция на даден антибиотик. Например, резистентност към флуорохинолони може да възникне по три различни биохимични пътя, всеки от които може да съществува едновременно в една и съща бактерия в конкретен момент (имайки адитивен ефект и често повишавайки нивата на резистентност):

- Мутации в гени, кодиращи целевото място на флуорохинолоните (ДНК гираза и топоизомераза IV)
- Свършекспресия на ефлуксни помпи, които изхвърлят лекарството от клетката
- Защита на целевото място на флуорохинолоните чрез протеин, обозначен като Qnr

От друга страна, бактериалните видове изглежда са развили предпочитание към някои механизми на резистентност пред други. Например, преобладаващият механизъм на резистентност към  $\beta$ -лактами на грам-отрицателните бактерии е производството на  $\beta$ -лактамази, докато резистентността към тези съединения в грам-положителните организми се постига най-вече чрез модификации на тяхното целево място, а именно - пеницилин-свързващите протеини (PBP). Вероятно това явление се дължи на разлики в структурата на клетките между грам-отрицателни и грам-положителни бактерии. При грам-отрицателните, наличието на външна липополизахаридна мембрана позволява да се „контролира“ навлизането на молекули в периплазменото пространство. Повечето  $\beta$ -лактами изискват

специфични порини, за да достигнат пеницилин свързващите протеини (PBPs), които се намират във вътрешната мембрана. Следователно, бактериалната клетка контролира достъпа на тези молекули до периплазменото пространство, позволявайки производството на  $\beta$ -лактамази в достатъчни концентрации, за да наклони кинетиката в полза на разрушаването на антибиотичната молекула. И обратно, това предимство на „компартаментализацията“ липсва при грам-положителните организми, въпреки че производството на  $\beta$ -лактамази също изглежда успешно при определени бактерии (напр. стафилококова пеницилиназа).

Ако трябва да се категоризира според биохимичния път на възникване, класификацията на механизмите на антимикробна лекарствена резистентност в най-общи линии би изглеждала по следния начин:

1. модификации на антимикробната молекула
2. превенция за достигане на антибиотичната цел (чрез намаляване на проникването или активно изхвърляне на антимикробното съединение)
3. промени и/или заобикаляне на целевите места
4. резистентност, дължаща се на глобални клетъчни адаптивни процеси.

### ***Модификации на антимикробната молекула***

Един от най-добрите примери за резистентност чрез модификация на лекарството е наличието на аминокликозид-модифициращи ензими (AME), които ковалентно модифицират хидроксилните или аминокликозидните групи на аминокликозидната молекула. До момента са описани множество АМЕ и те са се превърнали в преобладаващия механизъм на резистентност към аминокликозиди в световен мащаб. Номенклатурата за класифициране на множество АМЕ отчита тяхната *биохимична активност* (ацетилтрансфераза [ACC], аденилтрансфераза [ANT] или фосфоттрансфераза [APH]), *мястото на модификацията*, което е изобразено с число от 1 до 6, съответстващо на конкретния въглерод на захарния пръстен и единичен или двоен апостроф, за да символизира, че реакцията протича в първата или във втората захарна част. <sup>[26]</sup>

Друг класически пример за ензимна промяна на антибиотик включва модификацията на хлорамфеникол (антибиотик, който инхибира протеиновия синтез чрез взаимодействие с пептидил-трансферния център на 50S рибозомната субединица). Химическата

модификация на хлорамфеникол се задвижва главно от експресията на ацетилтрансфери, известни като CATs (хлорамфеникол ацетилтрансфери).

Основният механизъм на резистентност към групата на  $\beta$ -лактамни антибиотици се основава на разрушаването на тези съединения чрез действието на  $\beta$ -лактамази, произвеждани от бактериите. Тези ензими разрушават amidната връзка на  $\beta$ -лактамния пръстен, което прави антимикробното средство неефективно.  $\beta$ -лактамазите са описани за първи път в началото на 1940 г., една година преди пеницилинът да бъде въведен на пазара, но има доказателства за тяхното съществуване в продължение на милиони години.

Към днешна дата са описани повече от 1000 различни  $\beta$ -лактамази и е вероятно много повече да продължат да бъдат докладвани. Има две основни класификационни схеми в опит да се групира този голям брой ензими. Класификацията на Ambler <sup>[27]</sup> разчита на идентичността на аминокиселинната последователност и разделя  $\beta$ -лактамазите на 4 групи (A, B, C и D). Ензимите от клас A са най-разнообразни и включват пеницилинази, ESBL и карбапенемази, като повечето се инхибират от клавулановата киселина. Ензимите от клас B са известни също като метало- $\beta$ -лактамази поради факта, че използват метален йон (най-често цинк) като кофактор (вместо серинов остатък) за нуклеофилната атака на  $\beta$ -лактамния пръстен. Те се инхибират от присъствието на йон-хелиращи агенти като EDTA и, подобно на карбапенемазите от клас A, са активни срещу широк спектър от  $\beta$ -лактами, включително карбапеними.  $\beta$ -лактамазите от клас C придават резистентност към всички пеницилини и цефалоспорици, включително цефамицините, като най-клинично значимият клас C ензим е AmpC (цефалоспорициназа).  $\beta$ -лактамазите от клас D включват широк спектър от ензими, които първоначално са били диференцирани от пеницилиназите от клас A поради способността им да хидролизират оксацилин (оттук и името им - OXA) и защото са били слабо инхибирани от клавулановата киселина. Описани са много варианти на OXA, включително ензими със способността да разграждат цефалоспорици от трето поколение (ESBL).

Недостатък на тази класификация е липсата на корелация с функционалните характеристики на ензимите. Например, групата Ambler клас A обхваща ензими с широк спектър от биохимични активности, от тесноспектърни  $\beta$ -лактамази до ензими, способни да унищожат почти всички налични  $\beta$ -лактами, включително карбапеними. Освен това, ензимите, първоначално класифицирани в рамките на дадена група, съдържаща определен

биохимичен профил, могат да се развият в нови ензими с различни субстратни специфики, обикновено поради мутации в активното място. Илюстриращ пример за този процес е TEM-3, ензим, който еволюира от оригиналната TEM-1 пеницилиназа след придобиване на способността да хидролизира цефалоспорини от трето поколение и азтреонам (функционален профил, който го определя като „ $\beta$ -лактамаза с разширен спектър“ [ESBL]) поради развитието на две аминокиселинни замествания, които променят неговата функция.

Класификацията на Bush-Jacoby разделя  $\beta$ -лактамазите на 4 категории (всяка с няколко подгрупи) според тяхната биохимична функция, основно на база на субстратната специфичност. [28] За клиничната практика най-проблемни са ESBL (CTX-M тип), AmpC, и карбапенемазите (KPC, NDM, OXA-48), като това е особено валидно за CRE (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae).

***Превенция на достигането на антибиотичната цел (чрез намаляване на проникването или активно изхвърляне на антимикробното съединение)***

Много от АБС, използвани в клиничната практика, имат вътреклетъчни бактериални мишени и трябва да проникнат през външната и/или цитоплазмената мембрана, за да проявят своя антимикробен ефект. Бактериите (особено грам-отрицателните) може да притежават механизъм за резистентност, изразяващ се в намален пермебилитет и намаляване на усвояването на антимикробната молекула. Ефектът на хидрофилни молекули като  $\beta$ -лактами, тетрациклини и някои флуорохинолони се засяга от промени в пропускливостта на външната мембрана, тъй като те ползват канали, известни като порини, за да преминат през тази бариера, които от своя страна може да претърпят промени. [29] Важен пример за ефективността на тази естествена бариера е фактът, че ванкомицин (гликопептиден антибиотик), е неактивен срещу грам-отрицателни организми точно поради липсата на проникване през външната им мембрана.

Производството на сложни бактериални структури, способни да изхвърлят токсично съединение за клетката, също може да бъде механизъм на антимикробна лекарствена резистентност. Много и различни класове ефлуксни помпи са характеризирани както при грам-отрицателни, така и при грам-положителни патогени, като те могат да са субстрат-специфични (за конкретен антибиотик - като tet детерминанти за тетрацилин и mef гени за макролиди в пневмококи) или с широка субстратна специфичност, която обикновено се

среща в бактерии, притежаващи мултилекарствена резистентност. Този механизъм на резистентност засяга широк спектър от антимикробни класове, включително инхибитори на протеиновия синтез, флуорохинолони,  $\beta$ -лактами, карбапенеми и полимиксини. Хромозомно-кодираните ефлуксни помпи могат да обяснят вродената резистентност на някои бактериални видове към определен антибиотик (напр. вродена резистентност на *E. faecalis* към стрептограмин А).<sup>[30]</sup>

### ***Промени и/или заобикаляне на целевите места***

Други механизми на бактериите за развитие на АМР е избягване на действието на АБС чрез намеса в тяхното таргетно място посредством защита на мишената и/или модификации на таргетното място, които водят до намален афинитет към антибиотичната молекула. Примери за АБС, засегнати от този механизъм, включват тетрациклини (посредством детерминантите Tet[M] и Tet[O], които взаимодействат с рибозомата и изместват тетрациклина от неговото място на свързване)<sup>[31]</sup> и флуорохинолони (чрез детерминантата Qnr, която се конкурира за мястото на свързване на ДНК-гиразата и топоизомераза IV).<sup>[32]</sup>

Модифицирането на таргетното място е един от най-честите механизми на антимикробна лекарствена резистентност при бактериални патогени, засягащи почти всички семейства антимикробни съединения. Тези таргетни промени могат да се състоят от точкови мутации в гените, кодиращи таргетното място, ензимни изменения на свързващото място (например добавяне на метилови групи) и/или заместване или заобикаляне на първоначалния таргет. Независимо от вида на промяната, крайният ефект винаги е един и същ, а именно - намаляване на афинитета на антибиотика към целевото място.

### ***Резистентност, дължаща се на глобални клетъчни адаптивни процеси***

В хода на своята еволюция бактериите са разработили сложни механизми за справяне със стресовите фактори от околната среда, за да оцелеят в най-враждебните среди, включително човешкото тяло. Бактериите трябва да се конкурират за хранителни вещества и да избягват атаката на молекули, произведени от други конкурентни организми. В конкретен гостоприемник бактериалните организми са постоянно атакувани от имунната система на гостоприемника и е от решаващо значение те да се адаптират и да се справят с

тези стресови ситуации. Развитието на резистентност към даптомицин и ванкомицин (*S. aureus*) са най-клинично значимите примери за фенотипове на резистентност, които са резултат от глобален клетъчен адаптивен отговор към антибактериалната атака. [33]

Включването на антимикробни средства в клиничната практика е сравнително скорошно събитие в историята, в сравнение с появата на бактериални организми на нашата планета. Следователно, развитието на резистентност към антибиотици трябва да се разглежда като „нормален“ адаптивен отговор и ясно проявление на принципите на еволюцията на Дарвин. Въпреки това антибиотичната резистентност твърде бързо се разви през последните няколко десетилетия, за да се превърне сега в една от най-големите заплахи за общественото здраве на 21-ви век. Над 70% от клинично значимите грам-отрицателни изолати в болнична среда в Югоизточна Европа показват множествена лекарствена резистентност (MDR), често чрез комбинирани механизми. (ECDC, 2023)

### ***Потенциални детерминанти на бъдещото разпространение и контрол на анти-микробната резистентност***

Сред ключовите детерминанти попадат молекулярните характеристики на патогените като вирулентност, предаваемост и годност за оцеляване. Освен това напредъкът в микробиологичното откриване и идентифициране на инфекциозни патогени вероятно ще намали диагностичната несигурност и моделите на предписване на антимикробни лекарства. Друг съществен момент е свързан с предписващите антимикробни лекарства, а именно - лекарите, които могат да променят режима си на предписване на АБС и съответно да повлияят върху АМР. Важна група детерминанти е свързана с характеристиките на популациите пациенти и факторите, свързани с гостоприемника. Това включва и глобалните модели на миграция на пациентите. Последната група детерминанти е свързана с фактори на макро-ниво, свързани със здравната среда. Тези фактори включват регулаторни политики, които могат да повлияят на употребата на антимикробни лекарства, практики за контрол на инфекциите, технологично развитие и откриване на нови АБС. [34]

### 3.3 Мерки и инициативи във връзка с борбата с антимикробната лекарствена резистентност

Социалната тежест е универсален показател, въведен от СЗО през 2013 г. и се измерва в единицата DALY (Disability-adjusted life years). Този показател илюстрира годините загубени от преждевременна смърт и нетрудоспособност като следствие от дадено заболяване.

Антимикробната лекарствена резистентност причинява огромна загуба на качествен живот, еквивалентна на десетки милиони “зdravi години” годишно – приблизително колкото някои от най-тежките и хронични болести (по данни на ECDC и WHO/IHME). Проучване в The Lancet от 2024 <sup>[35]</sup> оценява, че през 2022 г. глобално са загубени около 42,4 милиона DALYs, а прогнозите за 2050 сочат ръст до 46,5 млн DALYs. Данните от Health burden report на ECDC (2016–2020) показват, че заболяванията, причинени от устойчиви бактерии в ЕС/ЕИЗ, водят до приблизително 58 % от общите DALYs, като най-голям дял имат резистентните към III-то поколение цефалоспорини *E. coli*, MRSA и *K. pneumoniae*. Делът на карбапенем-резистентните щамове достига около 31 % от общите DALYs. Тези данни доказват неизбежната нужда от активни мерки: ефективни глобални и национални действия, силни болнични програми за антибиотична политика, инвестиции в дигитални инструменти и развитие на нови терапевтични стратегии.

През май 2015 г. Световната здравна организация (СЗО) прие Глобален план за действие относно антимикробната лекарствена резистентност (Global action plan on antimicrobial resistance), <sup>[36]</sup> който формулира пет стратегически цели:

1. Подобряване на информираността и разбирането относно AMP чрез ефективна комуникация, образование и обучение
2. Подобряване на знанията и доказателствената база чрез наблюдение и научни изследвания
3. Намалване на честотата на инфекцията чрез ефективни санитарни и хигиенни практики и мерки за предотвратяване на инфекции
4. **Оптимизиране на употребата на антимикробни лекарства в хуманната и ветеринарната медицина**

5. Насърчаване на устойчиви инвестиции в разработването на нови антимикуробни средства, ваксини, диагностични методи и интервенции чрез създаване на икономически стимули и международно сътрудничество.

Като отговор на нуждата от координиран и интегриран подход беше въведен Европейският план за действие „Едно здраве“ (One Health), <sup>[37]</sup> който е неразделна част от Глобалния план за действие на СЗО от 2015 г.. Подходът „Едно здраве“ признава неразривната връзка между здравето на хората, животните и околната среда и представлява съвместен, многосекторен и интердисциплинарен подход, насърчаващ съвместни интервенции, базирани на сътрудничество между хуманната медицина, ветеринарната медицина, земеделието и екологичния сектор. Сред основните области, в които подходът „Едно здраве“ е от критично значение, са борбата с антимикуробната лекарствена резистентност, безопасността на храните и контролът на зоонозите.

Ключовата цел на Глобалния план и подхода Едно здраве е да гарантират, че ефективни и безопасни антимикуробни средства ще останат достъпни и ефективни възможно най-дълго. Очакването от страните-членки (включително и България) е да разработят свои собствени национални планове за действие относно антимикуробната резистентност в съответствие с Глобалния план в рамките на две години (до средата на 2017 г.) от одобряването на плана на СЗО. Тези национални планове за действие следва да направят оценка на нужните ресурси за всяка държава, да вземат предвид националните и регионалните приоритети и да се създадат национални и местни механизми за борба с АМР.

САЩ, от своя страна, в отговор на Глобалния план създава свой „Национален план за действие на Съединените американски щати за противодействие на резистентността към антибиотици“ (2015). <sup>[38]</sup> Този национален план очертава стратегически приоритети за справяне с нарастващата заплаха от антимикуробна резистентност в Съединените щати. Планът включва пет основни цели за изпълнение в рамките на 5 години и е последван от обновена версия през 2020 г., която отчита напредъка и актуализира стратегиите за периода 2020–2025 г.:

- Забавяне на възникването и предотвратяване на разпространението на резистентни бактериални инфекции.
- Увеличаване на националния капацитет за наблюдение и откриване на АМР.

- Насърчаване на иновациите в развитието на нови антибиотици, терапевтични средства и диагностика.
- Подобряване на употребата на антибиотици чрез антиминобно управление в здравеопазването и селското стопанство.
- Осъществяване на международно сътрудничество за справяне с глобалната заплаха от АМР.

През септември 2011 г. в Джайпур е приета Jaipur Declaration <sup>[39]</sup> - ключов регионален документ, подписан от здравните министри на 11 държави от Югоизточна Азия, в който АМР се определя като "глобална заплаха" и се призовава за интегриран подход (в контекста на "Едно здраве"), включително изготвяне на национални политики, контрол на употребата на АБС, повишаване на осведомеността за АМР и развитие на микробиологичния лабораторен капацитет. Тази инициатива стана катализатор за разработване на национални планове (например NAP в Индия, 2017) и насърчи междусистемно сътрудничество за противодействие на АМР в региона.

С цел борба с АМР, СЗО разработва през 2017 г. класификационната система AWaRe (Access, Watch, Reserve), <sup>[40]</sup> като част от своя Есенциален списък на лекарства (EML). Системата групира антибиотиците в три основни категории според тяхната ефективност, спектър на действие, риск от развитие на резистентност и препоръчителна употреба:

- Access („Достъпни“) – включва антибиотици от първа линия, които са ефективни срещу широк спектър от често срещани патогени, с нисък потенциал за развитие на резистентност и са предпочитани за стартова терапия.
- Watch („Под наблюдение“) – съдържа антибиотици с по-висок риск от развитие на резистентност и с ограничена индикация. Те са класифицирани като „критично важни“ за хуманната медицина и тяхната употреба следва да бъде внимателно проследявана.
- Reserve („Резервни“) – тази категория обхваща антибиотици, които трябва да се използват само при последна линия на лечение при инфекции, причинени от многорезистентни патогени, когато другите варианти са неефективни.

Въвеждането на AWaRe класификацията има за цел да насърчи отговорното използване на антиминобни средства и да подкрепи разработването на национални политики за антибиотична употреба. Тя трябва служи като инструмент за клиницисти,

здравни институции и политици при вземане на решения, свързани с предписване, снабдяване и мониторинг на антибиотици. Системата е интегрирана в 13-тата обща работна програма на СЗО (2019–2023) чрез ключов индикатор, а именно поне 60% от антибиотичната употреба на национално ниво да бъде от групата Access, като мярка за рационална и безопасна антибиотична практика.

Въпреки усилията на СЗО, анализ на глобалното потребление между 2000 и 2015 г. показва тревожна тенденция: използването на антибиотици от категорията Watch е нараснало с 90,9%, докато потреблението на лекарства от категорията Access е увеличено само с 26,2% за същия период.<sup>[41]</sup> Тези данни подчертават необходимостта от по-ефективно прилагане на AWaRe стратегията в световен мащаб, особено в болничната практика, където натискът за използване на резервни и широкоспектърни антибиотици е по-голям.

Review on Antimicrobial Resistance<sup>[42]</sup> е глобална инициатива, ръководена от сър Джим О'Нийл по искане на правителството на Обединеното кралство. Този независим преглед на АМР започва през 2014 г. с цел да изследва глобалното въздействие на АМР и да предложи конкретни икономически и политически решения. Прегледът публикува финалния си доклад през май 2016 г.: „Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations“. В него се предлага 10-точков план за справяне с АМР, включващ инвестиции в разработка на нови антибиотици, ваксини и диагностика, глобално финансиране за подобрен санитарен контрол и достъп до лекарства, стимули за отговорно предписване и задължителна глобална АМР просвета. Докладът оценява, че до 2050 г. АМР може да причини до 10 милиона смъртни случая годишно, ако не бъдат предприети мерки, и ще коства над 100 трилиона щатски долара на световната икономика. Прегледът на АМР, чрез [www.amr-review.org](http://www.amr-review.org), е оказал силно въздействие върху оформянето на глобални и национални политики, като например включването на АМР в дневния ред на G7 и G20. Идеите от него са залегнали в стратегии на СЗО, ООН и Европейския съюз.

### **3.4 Глобални институции за мониторинг на антимикробната резистентност**

Ефективният глобален отговор на проблема с антимикробната лекарствена резистентност (АМР) изисква координирано наблюдение и докладване, базирани на надеждни микробиологични и епидемиологични данни. В тази връзка са изградени няколко

ключови международни системи за мониторинг и докладване на AMP, всяка със своя обхват, отговорности и връзки със здравните власти.

**1. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)** е инициатива на СЗО, създадена през 2015 г., която има за цел да осигури стандартизирани и съпоставими данни за AMP на глобално ниво. GLASS насърчава страните да събират, анализират и докладват данни от хуманната и ветеринарната медицина, с фокус върху седем бактериални патогена и осем антибиотични групи. Участието в GLASS се увеличава ежегодно – към 2024 г. над 120 страни са се присъединили. Системата подпомага и изграждането на лабораторен капацитет, както и интеграцията на One Health принципите чрез комбинирано наблюдение на човешко, животинско и екологично здраве (WHO, 2024). Според GLASS и GBD (Global Burden of disease) смъртността в България през 2019 г. във връзка с AMP е по-висока от смъртността, причинена от заболявания на храносмилателната система, неврологични заболявания, захарен диабет и бъбречни заболявания, хронични респираторни заболявания, както и респираторни инфекции и туберкулоза. <sup>[43]</sup> Патогените, на които трябва да се обръща особено внимание, са *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecium*, които причиняват сепсис, перитонеални и интраабдоминални инфекции, както и инфекции на пикочните пътища.

**2. EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)** е най-голямата мрежа за AMP наблюдение в рамките на Европейския съюз, координирана от Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC). Създадена е през 1998 г. и събира рутинни лабораторни данни от инвазивни изолати (напр. от кръв или цереброспинална течност) за осем клинично значими бактериални патогена. Системата дава възможност за директно сравнение между страните членки на ЕС и подпомага вземането на решения на политическо ниво. Анализ на данни от 29 страни (EARS-Net + ESAC-Net) показва корелирана връзка между употребата на 2 и 3-та генерация цефалоспорини, карбапенеми, флуорохинолони и резистентността при ключови патогени (ESBL *E. coli*/*K. pneumoniae*, MRSA, VRE и др.). Според EARS-NET карбапенем-резистентна *K. pneumoniae* в България през 2023 г. е била с честота 3.97/100 000 изолата, което е нарастване с 57.5 % спрямо 2019 г. <sup>[44]</sup>

**3. CAESAR (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance)** <sup>[45]</sup> се координира от Регионалния офис на СЗО за Европа и включва страни от Европейския регион на СЗО, които не са част от ЕС и следователно не участват в EARS-Net. Към 2024 г. CAESAR обхваща 21 страни, включително Балкански, Кавказки и Централноазиатски държави. Системата използва същата методология като EARS-Net, което позволява директно сравнение на данните между двете системи. EARS-Net и CAESAR са технически съвместими и методологично хармонизирани, което позволява обединяване на данните и създаване на цялостна картина на АМР в Европа. Данните се споделят с GLASS, което осигурява интегрираност на националните системи в глобалната рамка. СЗО и ECDC периодично публикуват обобщени доклади и анализи (напр. съвместни доклади за състоянието на АМР в Европа), които служат за информиране на политики, създаване на насоки и оценка на напредъка по националните планове.

Според EARS-Net и CAESAR, в Европейския регион се наблюдават стабилно високи нива на резистентност при *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter spp.*, особено към карбапенеми и цефалоспорини от трето поколение. Разпространението на мултирезистентни патогени е особено изразено в болнични условия, което подчертава важноста на локалните антибиотични политики и стриктния контрол на инфекциите. Отчетен е значителен градиент от запад на изток – страните от Източна Европа и Балканския регион (вкл. България) съобщават за значително по-високи нива на АМР в сравнение със Западна Европа. Една от основните препоръки в докладите на GLASS, EARS-Net и CAESAR е подобряване на лабораторния капацитет и качествения контрол на данните, особено в страните с ограничени ресурси.

**4. TrACSS (Tripartite Antimicrobial Resistance Country Self-Assessment Survey)** е глобална инициатива на СЗО, която събира и анализира данни, предоставени от страните-членки, относно напредъка в борбата с АМР, оценява напредъка по изпълнението на националните планове за действие (NAPs) в съответствие с Глобалния план за действие от 2015 г. и публикува годишни доклади с интерактивна карта на напредъка по различни индикатори – законодателни, финансови, секторни и др. Данните от 2024 г. показват, че 85% от страните (44 от 52) имат изготвен Национален план за действие срещу АМР. Независимо от това Само 29% (15 от 52) от тези страни съобщават за реално оперативно

изпълнение – т.е. планът е придружен с оперативни стратегии, финансови ресурси за изпълнение и механизми за мониторинг и отчетност. <sup>[45]</sup> Тези данни показват липсата на системност в политиките и нуждата от подкрепа чрез дигитални инструменти, по-добър мониторинг и поведенческа промяна в клиничната практика. През 2022 г. България е декларира в TrACSS наличието на Национален план за действие срещу АМР, но все още липсва яснота доколко е успешно имплементиран, финансиран и реализиран.

За да се справи с тези предизвикателства, Регионалният офис на СЗО за Европа стартира Пътна карта <sup>[47]</sup> за антимикробна резистентност за Европейския регион на СЗО 2023–2030, която заменя Европейския стратегически план за действие относно антибиотичната резистентност, приключил през 2020 г. Пътната карта има за цел да предостави изчерпателни насоки на страните, като признава, че основната пречка не е планирането, а ефективното изпълнение мерките във връзка с АМР. Пътната карта е предназначена да подпомага държавите при превръщането на техните стратегически амбиции в осезаеми действия – оценка на националния капацитет, съгласуване на приоритети, определяне на ясни цели, прилагане на приоритетни интервенции и измерване на напредъка. Тя подчертава значението на основани на доказателства, адаптивни мерки, съобразени с местния контекст. Например, картата ясно изтъква ползите от използването на дигитални иновации за борба с АМР.

5. Инициативата **ResistanceMap**, разработена от Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP – водеща независима организация със седалища във Вашингтон и Ню Делхи, работеща в сферата на общественото здраве, епидемиологията и здравната икономика), е глобална интерактивна платформа за наблюдение на АМР и употребата на антибиотици, която предоставя лесно достъпни данни от десетки страни. Представлява един от най-старите и публично достъпни ресурси с данни за АМР, използван в академични публикации, доклади на СЗО, ECDC и национални планове. Позволява анализ на връзката между антибиотичната употреба и нивата на резистентност и осигурява основани на данни аргументи за интервенции, политики и образование. Според данни на ResistanceMap от 2024, България е сред страните с висока резистентност на *Klebsiella pneumoniae* към карбапенеми и увеличена употреба на цефалоспорици от трето поколение, потвърждавайки необходимостта от целенасочена антимикробна политика. <sup>[48]</sup>

**6. Global-PPS (Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance)** <sup>[49]</sup> е мащабна международна инициатива за мониториране на употребата на антимикробни средства и нива на АМР в болнична среда. Стартирана е през 2014 г. от University of Antwerp (Белгия) под ръководството на проф. Херман Гьосенс (Herman Goossens) и се координира от The University of Antwerp Global PPS team в партньорство с WHO, ECDC, Fleming Fund и други институции. Предоставява безплатна, веб-базирана платформа за събиране, анализ и сравнение на данни от болници в цял свят относно използваните антимикробни лекарствени средства, причините за предписването им, локалните данни за резистентност, съответствието с ръководства и наличието на антимикробна stewardship програма в лечебното заведение. Прилага преобладаваща точкова оценка (point prevalence survey, PPS) – обикновено в един конкретен ден, като се включват всички пациенти, получаващи антимикробни средства към момента на проучването. До 2023 г. в Global-PPS са участвали над 120 страни и над 1000 болници, като данните се използват от множество правителства и здравни институции за разработване на национални планове за действие по АМР, както и за подобряване на антибиотичните политики в болниците (Global-PPS е признат от СЗО и ECDC като допълващ инструмент към GLASS и EARS-Net). Данните от Global-PPS показват, че в някои региони над 50% от хоспитализираните пациенти получават антибиотик, като значителна част от предписаните антибиотици са от групата Watch (с висок риск от АМР). Допълнително се установява липса на локални ръководни принципи и пропуски във водената болнична документация. Притеснителни данни има и във връзка с превенцията на хирургични инфекции, която често включва ненужно продължително приложение на антибиотици, особено в държави със среден и нисък доход.

### **3.5 Национални институции, ангажирани с проблема АМР**

В България с мониторинга и борбата с АМР са ангажирани няколко ключови институции, всяка със специфични функции в рамките на националната и европейската стратегия за контрол на АМР.

Министерството на здравеопазването (МЗ) формулира и координира националната политика за борба с АМР и отговаря за изготвянето и изпълнението на Националния план за действие срещу АМР, взаимодействайки със СЗО, ЕК, ECDC и други международни партньори. Националната здравна стратегия до 2030 г. (НЗС 2030 г.)<sup>[51]</sup> е стратегически документ, изготвен от МЗ, за дългосрочната визия за развитие на сектора на здравеопазването, с ясни цели и приоритети, както и конкретни политики за тяхното изпълнение. Политика 3.7. *Ограничаване на антимикробната резистентност* от НЗС 2030 цели ограничаване на АМР в системата на здравеопазване чрез рационално използване на АБС, контрол на инфекциите, образование и научни разработки. Основни цели на политиката са:

- Повишаване на осведомеността на населението по въпросите на АМР и употребата на антибиотици
- Намаление на инфекциите, свързани с полирезистентни микроорганизми
- Намаление на заболяемостта от инфекции, причинени от мултирезистентни бактерии
- Намаление на употребата в болничната и извънболничната помощ на антибиотици, водещи до селекция на полирезистентност
- Подобряване на антибиотичната политика и контрола на ВБИ в ЛЗ чрез актуализиране на антибиотичните политики
- Осъществяване на междусекторно сътрудничество в рамките на концепцията „Едно здраве“

Конкретни мерки за реализация на политиката и индикатори за нейното изпълнение са предвидени в Плана за действие за изпълнение на Националната здравна стратегия 2030 и ангажират институции като Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ), Министерство на земеделието и храните (МЗХ), Министерство на околната среда и водите (МОСВ), Българска агенция по безопасност на храните (БАБХ), Регионална здравна инспекция (РЗИ), Медицинските университети, професионални медицински организации, Българска асоциация за превенция и контрол на нозокомиалните (вътреболнични) инфекции (БулНозо), както и самите лечебни заведения и медицински специалисти.

Националният център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) е национален координатор по антимикробната резистентност и отговаря за събиране, анализ и докладване

на микробиологични данни от мрежата болнични лаборатории. НЦЗПБ представлява България в EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) и в GLASS на СЗО. Освен това поддържа национални референтни лаборатории по антибиотична чувствителност.

Националната Референтна Лаборатория “Контрол и Мониториране на Антибиотичната Резистентност” (НРЛ “КМАР”) към НЦЗПБ, ръководи Националната система за надзор на етиологичната структура на инфекциите, бактериалната резистентност и антибиотичната консумация в България – BulSTAR (Bulgarian Surveillance Tracking of Antimicrobial Resistance). BulSTAR е система за постоянно и систематично събиране, анализ и интерпретиране на данни за етиологичната структура и бактериалната резистентност на клинично значими микроорганизми, изолирани в над 150 микробиологични лаборатории на територията на България, функционираща от 1997 г.

Националният референтен център (НРЦ) по микробна лекарствена резистентност и антибиотична консумация е специализирана структура към НЦЗПБ. Основните ѝ функции са да наблюдава и анализира тенденциите в АМР в България, да събира и обработва данни за болнична и доболнична антибиотична консумация, да координира участието на България в международни мрежи като и да осигурява методична помощ и лабораторно потвърждение при идентифициране на мултирезистентни изолати. Допълнително НРЦ работи по стандартизиране на микробиологични методи и анализ на резистентността, включително проследяване на нови механизми на резистентност.

Разработеният от НЦЗПБ Проект на Национална програма за рационална употреба на антибиотиците и надзор на антибиотичната резистентност (2017-2019 г.), както и заложеното утвърждаване на „Национална програма по антимикробна резистентност и рационална употреба на антибиотиците“ 2025-2028 в Плана на дейностите на НРЦ потвърждават посочените по-горе в литературния обзор данни от TrACSS, че дори да има изработени национални планове за борба с АМР, липсва приложимост на политиките. Независимо от това е важно да се отбележи, че проектът на Национална програма за рационална употреба на антибиотиците много добре онагледява ползите от нуждата от съвременни експертни компютърни системи, които могат да одобрят или не избора на антибиотик, да предложат алтернатива, по-подходяща от гледна точка на евентуален причинител или на база локалните данни на резистентност, да посъветва за

продължителността на антибиотичен курс спрямо клиниката и да предупреждава за евентуални рискове от терапията. Заключението на Проекта е, че изпитването на подобни системи в страната е належащо и трябва да стане задължение на Експертни Съвети по Антибиотична политика (ЕСАП) към МЗ, Подкомисиите към ЕСАП и съответните университетски катедри.

В публикуван доклад <sup>[52]</sup> през 2018 г. след посещението на експерти от ECDC по покана на компетентните органи в България с цел да им бъде оказано съдействие при изготвянето на националната стратегия за борба с АМР въз основа на подхода „Едно здраве“, се стига до следните заключения:

*„В доклада като цяло се стига до заключението, че в България има множество пропуски и слабости в подхода към борбата с АМР както по отношение на здравето на животните, така и на здравето на хората, поради което трудно се правят сравнения с положението в други държави членки. От гледна точка по-специално на подхода „Едно здраве“ е налице особено силно изразена липса на комуникация и сътрудничество между органите, отговарящи за здравето на животните, здравето на хората и околната среда. Липсва междусекторен механизъм за координация във връзка с АМР, основан на принципа „Едно здраве“, а проектите на националните планове за действие относно здравето на животните и здравето на хората, които се намират на различни етапи на разработване, са изготвяни поотделно.*

*Що се отнася до здравето на хората, понастоящем нивата на АМР представляват повод за загриженост. Явно медицинските специалисти на всички нива имат ограничени познания относно АМР. Това обстоятелство се допълва от неразбиране на сериозността на проблема с АМР и на неотложната нужда от предприемането на действия за ефективно управление и контрол на АМР в държавата. Налице са също ограничаващи условия в болниците, що се отнася до инфраструктура, ресурси и недостиг на ключов медицински персонал в различни области. Ако не бъдат предприети подходящи мерки и настоящите тенденции по отношение на АМР продължат, има вероятност от поява на неподдаващи се на лечение вътреболнични инфекции, а това ще окаже въздействие върху капацитета на болниците да предоставят основни медицински услуги, като например сериозни хирургически процедури, лечение на рак и интензивни грижи“.*

В България, въпреки съществуването на ясни международни стратегии и препоръки, напредъкът в справянето с проблема с АМР е бавен и ограничен. Сред основните предизвикателства са недостатъчният мониторинг на изпълнението на националните планове, липсата на съгласувани данни и отслабената ангажираност на ключови сектори.

### 3.6 АМР данни за Европа и България

В стремежа да се насочи глобалното внимание и ресурси към най-застрашаващите здравето патогени, Световната здравна организация (СЗО) публикува през 2017 г. Global Priority Pathogens List (WHO, 2017), <sup>[18]</sup> в която са класирани бактериите с най-висок приоритет за развитие на нови ефективни срещу тях АБС. Списъкът е разделен на три категории: критичен, висок и среден приоритет. Сред патогените с критичен приоритет са карбапенем-резистентни *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacterales*, които са водещи причинители на тежки вътреболнични инфекции с ограничени терапевтични възможности. Групата на висок приоритет включва метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентен *Enterococcus faecium* (VRE) и *Helicobacter pylori*, докато в категорията със среден приоритет попадат *Streptococcus pneumoniae* и други бактериални патогени със специфични механизми на резистентност.

Друга класификация на патогени с важни за клиничната практика и научния прогрес е т.нар. ESKAPE група, <sup>[54]</sup> в която влизат патогените *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* Те са сред най-честите причинители на вътреболнични инфекции и са известни със способността си да „избягват“ действието на антимикробните средства (Boucher et al., 2009). ESKAPE патогените са водеща причина за пневмонии, сепсис, инфекции на хирургични рани и инфекции, свързани с катетри и други инвазивни медицински устройства.

Антимикробната лекарствена резистентност (АМР) може да бъде изчислена като обща честота на инфекции, причинени от антимикробно-резистентни бактерии чрез формулата брой инфекции с резистентни бактерии/100 000 души население. Общите тенденции в Европа (включително и България), показват тревожно нарастване на

резистентността към определени антибиотици, особено към карбапенемите при *Klebsiella pneumoniae*.

През 2024 г. всички държави от Европейския съюз/Европейското икономическо пространство (ЕС/ЕИП) са докладвали данни за 2023 г. към Европейската мрежа за наблюдение на антимикробната резистентност (EARS-Net). Според последния доклад на ECDC <sup>[55]</sup> относно антимикробната резистентност, България е една от страните, които предоставят данни за наблюдение чрез EARS-Net, но с ограничено национално покритие. През 2023 г. страната отчита популационно покритие от едва 45%, което означава, че под наблюдение попадат приблизително 45% от населението на страната чрез лабораториите, участващи в системата за надзор. В сравнение – 2/3 от държавите, докладвали на ECDC, имат популационно покритие над 66.7%, а 14/30 държави са с покритие над 90%. Този показател е от съществено значение, тъй като по-ниското национално покритие поставя под съмнение достоверността и представителността на събраните данни. Частичното участие на болници и лаборатории води до рискове от подценяване или изкривяване на реалната епидемиологична картина на антимикробната резистентност в страната. Освен това, ниското покритие на населението е индикатор за структурни проблеми – като неравномерно разпределение на ресурси, липса на интеграция между лечебните заведения и лабораториите, слаба координация между регионите и централен здравен надзор.

По отношение на географската представителност, България е оценена със средно (medium) ниво – т.е. повечето географски региони са обхванати, но не всички. Същата оценка е дадена и за представителността на болниците (hospital representativeness), което означава, че участващите болници са частично представителни за разпределението на болниците за активно лечение в страната. Аналогична е и оценката за представителността на изолираните микроорганизми – тя също е средна (medium), което показва, че изолираните щамове частично отразяват реалната етиология на инвазивните инфекции в наблюдаваните лечебни заведения. Като допълнителен индикатор за диагностичната практика се отчита средна честота на кръвни култури, която за България е 12.8 на 1 000 болнични дни (една от най-ниските в ЕС/ЕИП), като този показател е важен маркер за качеството на микробиологичната диагностика и за възможностите за навременно откриване и проследяване на АМР.

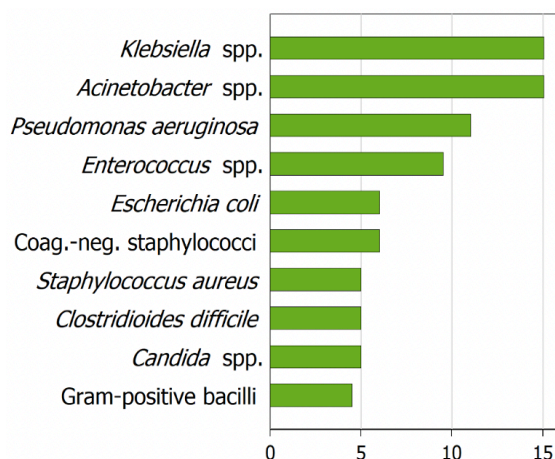
Най-честите бактериални изолати, докладвани в страните от ЕС/ЕИП за 2023 г., са: *Escherichia coli* (71.4/100 000), *Staphylococcus aureus* (36.9/100 000), *Klebsiella pneumoniae* (24.2/100 000), *Enterococcus faecalis* (14.1/100 000), *Enterococcus faecium* (10.7/100 000), *Pseudomonas aeruginosa* (10.5/100 000), *Streptococcus pneumoniae* (7.2/100 000) и *Acinetobacter spp.* (4.6/100 000). В периода 2019–2023 г. се наблюдава нарастване в честотата на инвазивните изолати (на 100 000 население) в страните от ЕС/ЕИП, като най-голямо увеличение е отчетено при *Enterococcus faecium* – с 25.9% (от 8.5 на 10.7), следван от *Acinetobacter spp.* – с 21.1% (от 3.8 на 4.6), *Klebsiella pneumoniae* – с 18.0% (от 20.5 на 24.2), *Pseudomonas aeruginosa* – с 11.7% (от 9.4 на 10.5) и *Enterococcus faecalis* – с 11.0% (от 12.7 на 14.1).

България взе участие в проучването на точковата разпространеност на вътреболничните инфекции (ВБИ) и антимикробната употреба в европейски болници, проведено от ECDC през 2022–2023 г. [56] Представителността на извадката за България в проведеното проучване е оценена като *средна* (Medium), тъй като участие са взели едва около 10% от болниците в страната — недостатъчен дял, за да се считат резултатите за напълно представителни за цялото болнично население в страната и към тяхната интерпретацията трябва да се подхожда с повишено внимание.

Най-често изолираните микроорганизми в болнична среда в ЕС/ЕИП за този период са *Escherichia coli* (12.7%), *Klebsiella spp.* (11.7%) и *Enterococcus spp.* (10.0%). Следват *Staphylococcus aureus* (9.0%), *Clostridioides difficile* (8.0%), *Pseudomonas aeruginosa* (7.9%) и коагулазонегативни стафилококи (5.8%), *Proteus spp.* и *Acinetobacter spp.* – съответно в 3.2%. *Enterobacter spp.* са изолирани в 3.0% от случаите. Някои по-редки, но епидемиологично значими патогени включват *Serratia spp.* (1.4%), *Stenotrophomonas maltophilia* (0.8%) и *Aspergillus spp.* (0.3%). Наблюдава се повишаване на дела на *Klebsiella spp.* (11.7% през 2022–2023 г. спрямо 10.4% през 2016–2017 г.), за сметка на намаление при *Enterobacter spp.* (от 4.4% на 3.0%), което отчасти се обяснява с таксономичната промяна, при която *Enterobacter aerogenes* бе прекласифициран като *Klebsiella aerogenes*. В този контекст *Klebsiella pneumoniae* остава най-честият представител на рода, отговарящ за 9.4% от всички изолирани микроорганизми (спрямо 8.8% през 2016–2017 г.).

За България най-честите изолирани патогени, причинители на ВБИ, са *Klebsiella* spp. (15%) и *Acinetobacter* spp (15%), следвани от *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* и др. (фигура 1). [56]

Фигура 1. Най-честите изолирани патогени, причинители на ВБИ в болници в България за 2023 г. Източник: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2024) Annex 2. Country summary sheets - Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2022-2023



Проблем представлява докладваната резистентност в България за 2023 г. за следните патогени:

- *Klebsiella pneumoniae* – 85,7% от изолатите са резистентни към III поколение цефалоспорици и 70,4% от изолатите са резистентни към карбапенеми
- *Acinetobacter baumannii* – 82,8 % от изолатите са резистентни към карбапенеми
- *Pseudomonas aeruginosa* – 63,2 % от изолатите са резистентни към карбапенеми
- Enterobacterales – 66% от изолатите са резистентни към III поколение цефалоспорици
- *Escherichia coli* – 41,7 % от изолатите са резистентни към III поколение цефалоспорици
- *Enterobacter* spp. – 85,7 % от изолатите са резистентни към III поколение цефалоспорици

За 2023 г. докладваните от страните от ЕС/ЕИП към EARS-Net данни относно АМР показват значителни различия в зависимост от бактериалния вид, групата антимикробни

средства и географския регион, което се отразява в разнообразните проценти на АМР. Наблюдава се напредък към целите на ЕС за намаляване на антимикробната резистентност до 2030 г. спрямо Метцилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA) с намаление на честотата му със 17.6% спрямо 2019 г. (4.64 спрямо 4.79/100 000). Относно *Escherichia coli*, резистентен на трето поколение цефалоспорини, се наблюдава намаление от само 3.6% спрямо 2019 г. (през 2023 г. е с честотата 10.35/100 000, все още е над целта от 9.67/100 000) и не се отчита статистически значима тенденция за промяна. Отчетено е обаче силно нарастване на честотата на карбапенем-резистентна *Klebsiella pneumoniae* с 57.5% спрямо 2019 г. със статистически значима възходяща тенденция, което е тревожно. *E. coli* и *K. pneumoniae* остават водещите причинители на кръвни инфекции с АМР в ЕС, като над 50% от изолатите на *E. coli* и над 1/3 от изолатите на *K. pneumoniae* са резистентни към поне една антибиотична група. *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* имат по-ниска честота, но високи нива на резистентност към карбапенеми (*Acinetobacter spp.* - 2.98/100 000; *P. aeruginosa*: - 2.01/100 000). Наблюдават се нарастващи тенденции за резистентност към няколко ключови антибиотици при *P. aeruginosa* - пиперацилин-тазобактам, цефтазидим и карбапенеми.

Наблюдава се значимо нарастване в АМР при *S. pneumoniae* – както по отношение на макролидите, така и на пеницилина, включително комбинирана резистентност, съответно нараства рискът от неефективност на стандартното лечение при пневмококови инфекции, особено в страните с по-висока консумация на макролиди и аминокпеницилини. Отчита се нарастващ тренд на инфекции с ванкомицин-резистентен *E. faecium* (VRE) между 2019–2023 г. Процентната резистентност се запазва висока – около 20% за целия период. Макар и с леко подобрение в последните 2 години, VRE остава сериозно предизвикателство, особено в интензивните сектори на болничната помощ.

Съществува видима географска неравномерност на разпределението на АМР в Европа с ясно изразен северно-южен и западно-източен градиент на АМР. Най-ниските нива на резистентност са в Северна Европа (напр. Норвегия, Швеция), а най-високите нива на инфекции с резистентни бактерии са в Южна и Югоизточна Европа (вкл. България, Румъния, Италия, Гърция). Затова е необходим персонализиран подход по страни, съобразен с локалната епидемиология.

Composite AMR index е агрегирана метрика, която измерва делът на инвазивни бактериални изолати с резистентност към клинично критични антимикробни агенти. Използва се от институции като OECD, ECDC, World Bank и CDDEP, за да се направи обобщена оценка на антимикробната резистентност в дадена държава. Composite AMR index включва процентна резистентност на следните патогени към специфични антибиотици:

- MRSA – *Staphylococcus aureus*, резистентен към метицилин
- VRE – *Enterococcus faecium/faecalis*, резистентен към ванкомицин
- Enterobacterales, резистентни към трето поколение цефалоспорини
- *Pseudomonas aeruginosa*, резистентен към карбапенеми
- *Acinetobacter baumannii*, резистентен към карбапенеми

За България композитния индекс на АМР е **58%** <sup>[57]</sup> за 2023 г. спрямо среден индекс за Европа 21.8%. В контекста на данните за България се наблюдава наличие на корелация между композитния индекс на АМР и честотата на употреба на АБС (т.е. процентът на пациенти, получаващи поне един антимикробен агент), процента на хирургична профилактика, прилагана за повече от един ден, както и процента на променени антимикробни терапии (например деескалация). Тези зависимости трябва да се вземат предвид при изготвяне на антибактериални стратегии, свързани с борбата с АМР.

В заключение, АМР остава голямо предизвикателство в ЕС, с положителна тенденция на показателите при някои патогени (напр. MRSA), но влошаване при други – особено грам-отрицателни бактерии като *K. pneumoniae*. Данните показват необходимост от спешни, целенасочени действия, особено в страните с висока АМР, каквато е България. Увеличаването на националното покритие на EARS-Net следва да бъде стратегически приоритет за страната ни. Това може да стане чрез разширяване на мрежата от участващи болници и лаборатории, както и чрез стандартизиране на процесите по събиране и докладване на данни. Само по този начин България може да се доближи до средноевропейските нива и да изгради устойчиви политики, основани на реални и представителни данни за антимикробната резистентност.

#### 4. Употреба на антибактериални средства

Оптимизиране на ефективността и безопасността при приложението на антибиотиците е приоритет за общественото здраве. Програмите за антибиотични политики (Antimicrobial stewardship programs) в световен мащаб имат за цел да оптимизират употребата на антимикробни средства, за да подобряват резултатите за пациента и да предотвратят появата на антибиотичната резистентност. Статистическите данни за употребата на АБС в болничната и доболничната помощ, заедно със стриктното наблюдение на АМР, са от основно значение за оценката на ефективност на Програмите за антибиотични политики.

##### 4.1 Данни за антибиотичната употреба в Европа и България

Употребата на антимикробни средства се изразява като брой дефинирани дневни дози - ДДД (Defined Daily Doses - DDD) на 1 000 жители на ден. <sup>[58]</sup> За анализ на данните се ползва класификационният индекс по Анатомо-терапевтично-химичната класификация (АТС) с дефинирани дневни дози (АТС/DDD Index). Антимикробната консумация се отнася до обема на продадените, отпуснати или реимбурсирани антимикробни средства в дадена система, но не отразява действителното използване на тези медикаменти от пациентите. Консумацията се измерва чрез данни от продажбите (доклади за продажби/дистрибуция от фармацевтични компании, дистрибутори, аптеки или пазарни изследвания) или данни за реимбурсиране (финансови искания от легитимни ползватели, от лекари или от аптеки, включително информация от национални лекарствени регистри).

Годишния епидемиологичен доклад на ESAC-Net на ECDC от 2023 г. <sup>[59]</sup> относно антимикробната употреба в страните от ЕС/ЕИП обхваща данни за периода 2019 – 2023 г., които са извлечени от The European Surveillance System (TESSy) – официалната платформа за събиране и анализ на епидемиологични данни, управлявана от ECDC. Данните се събират и отчитат общо и поотделно за извънболнична помощ и болничния сектор.

Основният индикатор, използван и измерван от мрежата ESAC-Net, е общата консумация (включваща както извънболничния, така и болничния сектор) на АБС за системна употреба (АТС група J01), изразена като ДДД на 1000 жители на ден. Вторичният индикатор за извънболничния (обществения) сектор е съотношението между консумацията

на основно „широкоспектърни“ АБС – широкоспектърни пеницилини и цефалоспорини, макролиди (с изключение на еритромицин) и флуорохинолони и консумацията на тесноспектърни пеницилини, тесноспектърни цефалоспорини и еритромицин. Вторичният индикатор за болничния сектор е делът на следните антибиотични групи от общата болнична консумация на антибактериални средства за системна употреба - Гликопептиди, Цефалоспорини от трето и четвърто поколение, Монобактами, Карбапенеми, Флуорхинолони, Полимиксини, Пиперацилин с ензимен инхибитор, Линезолид, Тедизолид и Даптомицин.

Първичният индикатор дава общата картина на антибиотичната консумация, но не позволява разграничаване между нискорискови и високорискови групи антибиотици – затова в болничния контекст (интерес на настоящия литературен обзор), вторичният индикатор е от изключително значение.

Първата цел на ЕС във връзка с употребата на АБС е до 2030 г. да се постигне намаление с 20% на общата консумация на АБС от населението (включваща извънболничния и болничния сектор), измерена в ДДД на 1000 жители на ден. Базовата стойност за 2019 г. е 19.9 ДДД/1000 жители/ден, а целта е тази стойност да спадне до 15.9 ДДД/1000 жители/ден през 2030 г. През 2023 г. средното потребление на антибактериални средства за системна употреба (АТС група J01) в ЕС (в общността и болничния сектор, претеглено спрямо населението) е все още високо - 20.0 ДДД на 1 000 жители на ден, което представлява увеличение с 1% спрямо 2019 г. и надвишава целта за 2030 г. с 4.1 ДДД. Това показва, че ЕС все още не напредва достатъчно по отношение на ограничаването на общата употреба на антибиотици. България е **единствената** държава, която е показала сериозно нарастване на потреблението в периода 2019–2023 г. (от 20.7 на 26.3 ДДД на 1000 жители или +23% ръст). Ако се върнем в предишни доклади на ECDC, общата консумация на АБС в България през 2010 година е било 17.2 ДДД на 1000 жители на ден, което прави 52.9% ръст на потреблението за 13 години.

Втората цел на ЕС е поне 65% от общата консумация на антибиотици в хуманната медицина да бъде от така наречената „Access“ група от класификацията AWaRe на СЗО (Access, Watch, Reserve) до 2030 г. Тази цел е валидна за всички държави членки и е по-амбициозна от глобалната цел на СЗО, която изисква най-малко 60% от потреблението да бъде от тази група. „Access“ антибиотиците се считат за по-безопасни по отношение на

селекцията на резистентност и са предпочитани за емпирично лечение при често срещани инфекции.

През 2023 г. средният дял на антибиотиците от група “Access” (според класификацията на WHO AWaRe) в ЕС е бил 61.5%, което е 0.4 процентни пункта повече спрямо 2019 г., но все още 3.5 пункта под целта от >65% до 2030 г. Не се отчита статистически значима тенденция за увеличаване на дела на „Access“ антибиотици между 2019 и 2023 г. в ЕС, което подчертава нуждата от засилени политики за рационална антибиотична употреба. Данните за България са още по-притеснителни и показват, че в страната за периода 2019 до 2023 делът на антибиотиците от група “Access” даже е **намалял** от 45.1 на 42%, което е обратно на желаната тенденция.

#### **4.2 Общи данни за антибиотичната употреба в болничния сектор в България**

Въпреки че само 10–20% от употребяваните АБС се прилагат в болнични условия, интензивността на употреба в болниците е много по-висока, отколкото в обществото и болниците са ключови места, в които се използват резервни антибиотици – като карбапенеми и полмиксини. <sup>[60]</sup> Данни на CDC сочат, че повече от половината от предписаните АБС в болниците не са в съответствие с препоръчаните практики за предписване. Според проучване на CDC, публикувано от март 2021 г., предписването на антибиотици не е било рационално при: 79% от пациентите с пневмония, придобита в обществото, 77% от пациентите с инфекции на пикочните пътища, 47% от пациентите, предписващи лечение с флуорохинолони, и 27% от пациентите, предписани интравенозен антибиотик с ванкомицин. <sup>[61]</sup> Анализът от 10 големи проучвания в болници по целия свят показва, че 40 до 91% от антибиотиците се предписват неправилно. <sup>[62]</sup> Общо е мнението и на българските специалисти по Клинична фармакология и терапия, че и България не прави изключение от лошите статистики.

За периода 2019-2023 г. в болничния сектор на ЕС средното потребление на АБС за системна употреба (АТС група J01) в болнични условия е било 1,66 ДДД на 1 000 жители на ден (диапазон по държави: 0,8–3,2). <sup>[63]</sup> За 2023 г. в България потреблението в болничния сектор е сходно със средното за Европа – 1,656 ДДД/1000 жители на ден. На ниво ЕС/ЕИП, най-често използваните подгрупи антибиотици в болничния сектор през 2023 г. са:

Пеницилини – 34%, Цефалоспоринови и други  $\beta$ -лактами – 28%, Други антибактериални средства – 12%, Хинолони – 9%, Макролиди, линкозамиди и стрептограмин – 8%, Сулфонамиди и триметоприм – 4%, Други групи – 3%, Тетрациклини – 3%. Вторичният индикатор за болнична употреба за ЕС е 39.2%.

В болничния сектор в България обаче консумацията на антибиотици за системна употреба за този период леко се е повишила от 1.63 на 1.66 ДДД/1 000 души на ден, с пик през 2021 г. от 2.0766 ДДД/1 000 души на ден, последващ спад през 2022 г. до 1.49 ДДД/1 000 души на ден и с ново покачване през 2023. През 2010 година консумацията на АБС в болничния сектор в България е била 1.33 ДДД/1000, което прави процентният ръст на болничната консумация на антибиотици за периода 2010–2023 с приблизително 1/4 (+24.8%). Вторичният индикатор за болнична употреба (процентният дял на употреба на „приоритетни“ групи антибиотици в болниците - гликопептиди, 3-4 поколение цефалоспоринови, карбапенеми, полимиксини и др.) в България се е увеличил от 58.5% до 65% за периода, което е значително над средното за Европа (39.2% през 2023 г.).

От всички анализирани хоспитализирани пациенти в европейското проучване за точкова разпространеност на вътреболнични инфекции и антимикуробна употреба (2022–2023 г.), 35.5% са получили поне един антимикуробен агент, като средният брой предписани антимикуробни агенти на пациент е бил 1.34. От тях, 72.6% са получили един антибиотик, 22.4% – два, а 5.4% – три или повече антимикуробни средства. В периода на проучването, делът на пациентите, получаващи поне един **широкоспектърен** АБС в България, е бил 37.4%, над два пъти повече в сравнение със средната стойност за страните от ЕС/ЕИП, която е 14.5%. Причината за назначаване на антимикуробна терапия е била документирана в медицинската документация при 82.7% от предписанията в страната, което показва сравнително добро ниво на проследимост и отчетност, но все още оставя място за подобрене при над 17% от назначенията. Нисък е обаче процентът на преоценка и промяна в терапията (ескалация, деескалация, преминаване от венозно към перорално приложение) след назначаване на АБС в България – само при 6.8% от назначенията, в сравнение с 19.5% средно за Европа. <sup>[63]</sup>

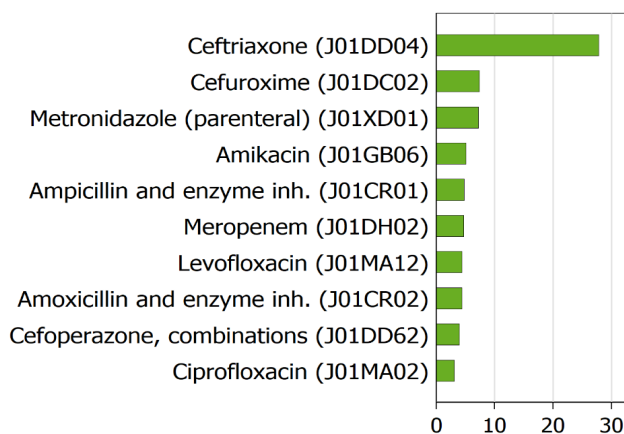
Типът използвани АБС се различава значително в зависимост от индикацията. Комбинациите от пеницилини с инхибитори на бета-лактамаза (АТС група J01CR) са най-често използваната група антимикуробни средства в Европа за всички индикации с

изключение на хирургичната профилактика. За лечение на вътреболнични инфекции, най-често използвани са комбинации на пеницилини с бета-лактамазен инхибитор (J01CR) – 18.9%, следвани от карбапенеми (J01DH) – 12.0% и трето поколение цефалоспорини (J01DD) – 9.3%. За лечение на инфекции, придобити в обществото, водещи са отново групите пеницилини с бета-лактамазен инхибитор (22.9%), следвани от трето поколение цефалоспорини (18.6%) и флуорохинолони (8.6%). При хирургична профилактика в ЕС най-често използвани са цефалоспорини от първо поколение (30.4%), второ поколение (16.9%) и пеницилини с бета-лактамазен инхибитор (13.4%).

Основната причина за предписване на антимикробни средства при хоспитализираните пациенти в България през 2023 е била лечение на инфекция – 69,8% от случаите (сходно като в ЕС - 70.2%). От тях, 61,1 % са били за лечение на инфекция, придобита в обществото, 7,8% – за нозокомиална инфекция, а 0,9% – за инфекция, придобита в дом за дългосрочни грижи. Приложението на антимикробни лекарства в българските болници е било най-високо при пациенти в интензивно отделение (85.5% от пациентите), след това при пациенти в хирургични отделения (61.1% от пациентите), и най-ниско при психиатрични пациенти (3,5%). АБС в болниците в България през 2023 г. в над 90% са били прилагани парентерално.

10-те най-предписвани АБС за 2023 г. в България са Цефтриаксон, Цефуросим, Метронидазол, Амикацин, Ампицилин/сулбактам, Меропенем, Левофлоксацин, Амоксицилин/клавуланова киселина, Цефоперазон, Ципрофлоксацин (фигура 2)

Фигура 2. Най-често употребяваните АБС в болничния сектор в България за 2023 г.  
Източник: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2024) *Country factsheet: Bulgaria*.



Хирургичната профилактика е била индикацията за употреба на АБС през 2023 г. в България при 15.2% от предписанията, стойност, сходна с тази от предишното проучване на ECDC (2016–2017), когато е била 14.2%. Преобладава удължената употреба на антибиотици за хирургична профилактика, като в 72.4% от случаите е била приложена за повече от един ден, при 15,1% от пациентите е била с продължителност до 24 часа и само при 12,5% от случаите е била прилагана като еднократна доза. Това се отклонява значително от международните препоръки, според които антибиотичната профилактика в хирургията следва да бъде еднократна (<24 ч.). Тези данни подчертава нуждата от оптимизация на антибиотичната политика в болничните заведения и по-конкретно – в хирургичните отделения.

#### 4.3 Процентно разпределение на употребата на различни антибиотични групи в болничния сектор в България за 2023 г. и сравнение спрямо ЕС.

В таблица 1 е илюстрирано процентното разпределение на употребата на различни АБС за системна употреба в България (АТС код J01) за 2023 г. и сравнение спрямо средната употреба за ЕС. <sup>[63]</sup> България се отличава с много висока употреба на АБС от групата *Други бета-лактамни антибиотици* (J01D) – почти 60% от всички използвани антибиотици в болничния сектор, в сравнение с 27.5% за ЕС/ЕИП. Употребата на АБС от групата на *Бета-лактамни антибиотици, пеницилини* (J01C) е значително по-ниска в България – само 6.6% спрямо 36.4% средно за Европа. *Аминогликозидите* (J01G) и *Хинолоните* (J01M) се

използват значително повече в България спрямо останалите европейски държави, което е тревожна индикация за потенциален селекционен натиск към резистентност.

Таблица 1. Процентно разпределение на АБС за системна употреба по групи за България и Европа за 2023 г. Източник: European Centre for Disease Prevention and Control (2024) Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual data dashboard.

АТС код	Група АБС	България (ДДД/1000 души на ден)	България (%)	ЕС/ЕИП (ДДД/1000 души на ден)	ЕС/ЕИП (%)
J01A	Тетрациклини	0.0482	2.9	0.0409	2.5
J01B	Амфениколи	0.0005	0.0	0.0001	0.0
J01C	Бета-лактамни антибиотици, пеницилини	0.1093	6.6	0.6035	36.4
J01D	Други бета-лактамни антибиотици	0.9908	59.8	0.4554	27.5
J01E	Сулфонамиди и триметоприм	0.0055	0.3	0.068	4.1
J01F	Макролиди, линкозамиди и стрептограмини	0.1093	6.6	0.1316	7.9
J01G	Аминогликозидни антибиотици	0.1183	7.1	0.0369	2.2
J01M	Хинолонови антибиотици	0.2128	12.8	0.1375	8.3
J01R	Комбинации от антибиотици	0.0001	0.0	0.0002	0.0
J01X	Други антибиотици	0.0622	3.8	0.1828	11.0

При по-подробно разглеждане на употребата на АБС групата *Бета-лактамни антибиотици, пеницилини* (таблица 2) се вижда, че комбинациите с инхибитори на бета-лактамаза (подгрупа J01CR) представляват най-голям дял от употребата на пеницилини в България – 89,6%, което е по-високо спрямо 68,7% в ЕС/ЕИП. Това показва по-силна зависимост от широкоспектърни комбинации. От своя страна, подгрупите *Пеницилини с разширен спектър* (J01CA) и *бета-лактамазо-чувствителни пеницилини* (J01CE) имат ниска употреба в България – съответно 8,1% и 2,4%, което е значително по-малко от средното за ЕС/ЕИП (16,0% и 6,1%). Не се наблюдава употреба на бета-лактамазо-

резистентни пеницилини (J01CF) и инхибитори на бета-лактамаза (J01CG) в болниците в България, докато в ЕС/ЕИП техният дял е съответно 9,2% и 0,0%.

Таблица 2. Процентно разпределение на употребата на АБС от групата на Бета-лактамни анатибиотици (J01C) за България и Европа за 2023 г. Източник: European Centre for Disease Prevention and Control (2024) Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual data dashboard.

АТС код	Група АБС	България (ДДД/1000 души на ден)	България (%)	ЕС/ЕИП (ДДД/1000 души на ден)	ЕС/ЕИП (%)
J01CA	Пеницилини с разширен спектър	0.0088	8.1	0.0963	16.0
J01CE	Бета-лактамазо-чувствителни пеницилини	0.0026	2.4	0.0369	6.1
J01CF	Бета-лактамазо-резистентни пеницилини	0.0	0.0	0.0554	9.2
J01CG	Инхибитори на бета-лактамаза	0.0	0.0	0.0001	0.0
J01CR	Комбинации от пеницилини с инхибитори на бета-лактамаза	0.0979	89.6	0.4148	68.7

При субанализ на употребата в България на АБС групата *Други бета-лактамни антибиотици* (J01D) се вижда, че цефалоспорините от първо (J01DB) и второ поколение (J01DC) се използват много по-рядко в България, в сравнение със средното потребление за ЕС, което говори за недостатъчно оценяване на тези подгрупи като по-тесноспектърни и често - по-подходящи за употреба АБС (таблица 3). Цефалоспорините от трето поколение (J01DD) са значително по-често използвани в България – 76.9% от всички J01D антибиотици, спрямо 46.5% средно за ЕС и съответно 0.7615 ДДД/1000 души на ден спрямо 0,2166 ДДД/1000 души на ден в ЕС като абсолютна стойност.

Това е тревожен индикатор за предпочитание към широкоспектърни антибиотици с по-висок риск за развитие на резистентност, като този индикатор персистира висок за

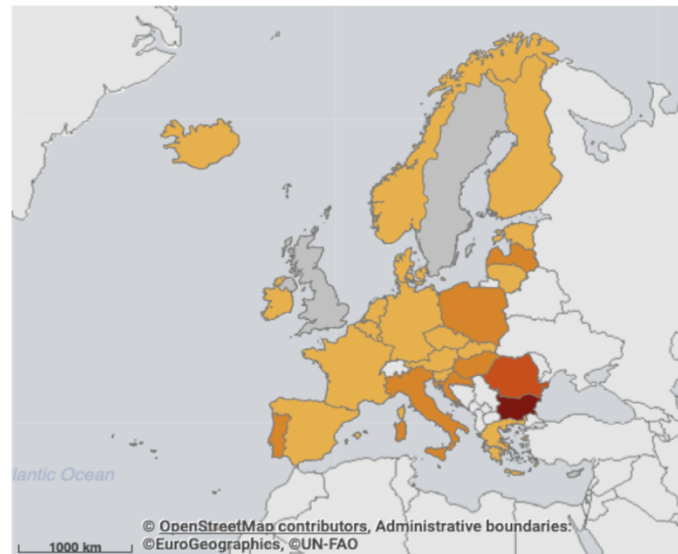
България от години. Карбапенемите (J01DH) са със сравнително по-ниска употреба спрямо средната за Европа (4.8% срещу 15.4%), което може да е положителен знак, но трябва да се съпостави с микробиологичната обстановка. Подгрупата на Монобактамите (J01DF) и други по-редки подгрупи практически не се използват в България.

Таблица 3. Процентно разпределение на употребата на АБС от групата *Други бета-лактамни антибиотици* (J01D) за България и Европа за 2023 г. Източник: European Centre for Disease Prevention and Control (2024) Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual data dashboard.

АТС код	Група АБС	България (ДДД/1000 души на ден)	България (%)	ЕС/ЕИП (ДДД/1000 души на ден)	ЕС/ЕИП (%)
J01DB	Цефалоспорици - първо поколение	0.0351	3.54	0.0752	16.52
J01DC	Цефалоспорици - второ поколение	0.1317	13.29	0.0874	19.2
J01DD	Цефалоспорици - трето поколение	0.7615	76.86	0.2116	46.47
J01DE	Цефалоспорици - четвърто поколение	0.0148	1.48	0.007	1.54
J01DF	Монобактамити	0.0	0.0	0.0017	0.37
J01DH	Карбапенеми	0.0476	4.8	0.0701	15.4
J01DI	Други цефалоспорици и пенени	0.0003	0.03	0.0023	0.51
J01DZ	Други бета-лактамни антибиотици – неклаифицирани	0.0	0.0	0.0	0.0

България е „лидер“ в употребата на цефтриаксон в болнични условия в Европа за 2023 г. (фигура 3).

Consumption of ATC group J01DD in the hospital sector, EU/EEA countries, 2023 (expressed as DDD per 1000 inhabitants per day)



Фигура 3.  
Консумация на трето поколение цефалоспорини в Европейски държави за 2023 г. Източник: European Centre for Disease Prevention and Control (2024) Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual data dashboard.

Гликопептидите (напр. ванкомицин) в България заемат значително по-висок относителен дял от група Други антибиотици (J01X) - 19%, в сравнение със средното за ЕС/ЕИП (6.2%), въпреки че абсолютното му приложение е по-ниско (0.0119 спрямо 0.0387 ДДД/1000 души на ден). Полимиксините, използвани при мултирезистентни инфекции, също са с по-висок относителен дял в България (12%) спрямо ЕС/ЕИП (3.0%), но и тук абсолютната стойност е по-ниска. Имидазоловите производни (напр. метронидазол) са най-често използваната подгрупа в J01X и в двата региона, но в България делът им е по-нисък (60.8% спрямо 78.8% в ЕС/ЕИП), което може да показва различни локални практики в лечението на анаеробни инфекции или профилактика. Нитрофурановите и стероидните антибиотици не се използват в България според тези данни, докато в ЕС/ЕИП присъстват с минимален дял (Таблица 4).

Таблица 4. Процентно разпределение на употребата на АБС от групата Други АБС (J01X) за България и Европа за 2023 г. Източник: European Centre for Disease Prevention and Control (2024) Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual data dashboard.

АТС код	Група АБС	България (ДДД/1000 души на ден)	България (%)	ЕС/ЕИП (ДДД/1000 души на ден)	ЕС/ЕИП (%)
J01XA	Гликопептидни антибиотици	0.0119	19.0	0.0387	6.2

<b>J01XB</b>	Полимиксини	0.0075	12.0	0.0191	3.0
<b>J01XC</b>	Стероидни антибиотици	0.0	0.0	0.0002	0.0
<b>J01XD</b>	Имидазолови производни	0.0378	60.8	0.495	78.8
<b>J01XE</b>	Нитрофуранови производни	0.0	0.0	0.0115	1.8
<b>J01XX</b>	Други антибактериални средства	0.0051	8.2	0.0639	10.2

Въпреки че фокус на литературния обзор е употребата на антибиотици в болнични условия, си струва да се спомене, че в извънболничната помощ в България потреблението на антибактериални средства за системна употреба се е увеличило от 19.1 до 24.6 ДДД на 1 000 жители на ден за периода 2019–2023 г. Съотношението между консумацията на широкоспектърни антибиотици (пеницилини, цефалоспорини, макролиди без еритромицин и флуорохинолони) и тясноспектърни антибиотици (вкл. еритромицин) в обществото в България също се е увеличило - от 4.5 до 8.7 за периода 2019–2023 г.

В заключение, България е извън позитивните тенденции на ЕС по отношение на антибиотичната употреба, както по обем, така и по структура. Увеличението на общата консумация на антибиотици в България с 23% за 5 години е единствено по рода си в ЕС и сочи за влошаване на антибиотичната политика и контрол. 65% от всички използвани антибиотици в болниците са от групите, критични за резистентността, и това драстично надвишава европейската средна стойност (39.2%) Данните подчертават належащата необходимост от засилване на антимикробния надзор, разработване и прилагане на локални ръководства, внедряване на болнични stewardship програми и подобряване на диагностичната практика.

## **5. Антибиотични политики, Antibiotic stewardship програми (ASP) и ролята на специалността Клиничната фармакология и терапия**

Няколко проучвания в международен мащаб посочват, че знанието и поведението на лекарите относно антибиотичната резистентност и рационалната употреба на антибиотици

често са незадоволителни, особено сред младите лекари и в натоварени клинични структури. През 2019 г. Европейският център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) проведе обширно проучване сред здравни специалисти (лекари, фармацевти, медицински сестри) в 30 държави от ЕС/ЕИП (n = 18 365) с 43 въпроса за знания, нагласи и практики относно антибиотиците и антимикробната резистентност. <sup>[64]</sup> Резултатите показват, че, 84 % от участниците имат поне базови знания за антибиотиците, лекарствената резистентност и връзката между предписването на антибиотици и появата на резистентни бактерии. Едва 29 % от лекарите участват в антибактериални стюардшип програми (AMS), а 67 % заявяват липса на ресурс и време за задълбочаване по темата. Здравните специалисти в ЕС/ЕИП като цяло демонстрират добро теоретично разбиране на проблема с АМР, но реалната им ангажираност с AMS програми е ограничена поради организационни бариери и липса на подкрепа. Това подчертава нуждата от засилване на обучението, ресурсите и интегрирането на AMS практики в работната среда на болниците и общопрактикуващите.

В България конкретни проучвания по темата за подготовката на медицинското съсловие относно АМР и рационална антибиотична политика са ограничени, като основен принос за тях имат публикации на екипа на проф. д-р Емил Гачев и д-р Андрей Петров. <sup>[65-67]</sup> Налични данни от национални и европейски доклади и вътрешноболнични одити сочат, че микробиологичната консултация и прецизното проследяване на терапията често са подценявани. Това създава предпоставки за емпирични, широкоспектърни терапии, които нерядко са неадекватно продължителни или не са ревизирани спрямо резултатите от микробиологичните изследвания.

Тук специалността Клиничната фармакология и терапия играе ключова роля като междинно звено между клиницисти, микробиолози и болничната администрация. Клиничните фармаколози може да бъдат стратегически позиционирани да повишават осведомеността чрез обучения, разработване на локални протоколи, участие в болнични комисии и провеждане на вътрешни одити. Чрез образователни инициативи, водени от клинични фармаколози, доказано се подобрява разбирането от лекари за оптималната дозировка, продължителността на антибиотичната терапия, избор на антибиотик, фармакокинетични и фармакодинамични особености (Charani et al., 2019; Dyar et al., 2017).

В отговор на глобалната заплаха от антимикробна резистентност, Центърът за контрол и превенция на заболяванията (CDC) на САЩ разработва през 2019 г.

стандартизирани **ключови елементи** [68] за изграждане на болнични програми за рационална и контролирана употреба на антибиотици (Antibiotic Stewardship Programs). Според CDC, ефективното прилагане на такива програми е критично за ограничаване на ненужната употреба на антибиотици, предотвратяване на резистентността и намаляване на неблагоприятните събития, свързани с антибиотичната терапия. Препоръчаните от CDC стъпки осигуряват цялостна рамка за внедряване на устойчиви и ефективни програми, адаптируеми към различни по размер и структура лечебни заведения. Стъпките включват:

**1. Ангажимент на болничното ръководство** - Предпоставка за успешната реализация на ASP е ангажиментът на ръководството на болницата, включително изпълнителния директор, заместник-директора по медицинската дейност, ръководителят на микробиологичният сектор, ръководителите на клиниките и отделенията, главната медицинска сестра и ръководителя на болничната аптека. Необходимо е осигуряване на кадрови, финансови и технологични ресурси за разработване и имплементиране на ASP, дефиниране на ясни отговорности на участниците (препоръчва се тези отговорности да бъдат включени в длъжностните характеристики) и създаване или разширяване на действащи комисии по лекарствена политика и контрол на антибиотичната употреба.

**2. Отговорност на ключовите болнични звена** - Микробиологична лаборатория трябва да осигурява своевременни микробиологични резултати, анализ на локалната антимикробна лекарствена резистентност и да взема активно участие в изграждането и актуализирането на локалните ръководни принципи. Болничната аптека трябва да проследява наличностите и своевременно да алармира при недостиг на ключови антибиотици. Фармацевтите, включително клиничните и болничните фармацевти, трябва да бъдат интегрирани в ASP като активни участници и при възможност да бъдат подлагани на следдипломни обучения във връзка с антибиотична политика. Клинични отделения са отговорни за прилагането на антибиотичната политика, проследяване на клиничните резултатите от употребата на АБС и активното участие в организирани обучения. Комисията по лекарствена политика е отговорна за създаване, одобряване и актуализиране на локалните ръководни принципи.

**3. Одити и мониторинг на антибиотичната употреба** - Провеждането на ретроспективни и/или проспективни одити е фундаментален елемент за контрол на антибиотичната политика. Одитите трябва да обхващат всички фактори, свързани с

употреба на АБС – индикация, избор на антибиотик, доза, дозов режим, начин на приложение, продължителност на приложението, клинична ефективност, поява на НЛР, фармакоикономически аспекти. Важно е да се включват показатели в анализа като честота на постоперативни инфекции след провеждана АХП, честота на *Clostridioides difficile* инфекции и фармако-икономични параметри.

4. Създаване на персонализирани ръководни принципи, адаптирани към локалната антимикробна лекарствена резистентност с възможност за адаптиране спрямо персонални характеристики на пациентите като алергии, бъбречна функция и др.

5. Подобряване на проследяването на употребата на АБС в клиничната практика чрез различни инструменти – подобряване на водената документация, напомняния за деескалация и препоръчителна продължителност на терапията и др.

6. Образование и обучение - Провеждането на регулярни обучения е неразделна част от антибиотичната политика. CDC препоръчва целеви обучения за лекари, фармацевти, микробиолози и медицински сестри, както и провеждане на обучение чрез практически примери и често обсъждане на клинични случаи на кръгли маси.

#### **Дигитализация на здравеопазването – перспективи**

Разликата между хартиените и електронните протоколи в управлението на антибиотичната употреба е съществена и има пряко отражение върху качеството на клиничната практика и ефективността на антибиотичната политика. Хартиените протоколи често страдат от редица ограничения – те бързо остаряват, особено в условията на динамично променяща се антимикробна резистентност, трудни са за актуализация и изискват разпространение в множество физически копия, което създава предпоставки за разминаване в използваните версии. Освен това, прилагането на хартиени протоколи в клиничната практика е често затруднено от ограниченото време на лекарите и възможността за субективно тълкуване на указанията.

Електронните протоколи и софтуерно базираните решения преодоляват тези ограничения, като предоставят централизирана и лесно достъпна информация в реално време. Чрез дигитални платформи може да се осигуряват бързи и персонализирани препоръки, съобразени както с локалната антимикробна резистентност, така и с индивидуалните характеристики на пациента. Електронните системи позволяват лесна и

своевременна актуализация на алгоритмите, автоматично синхронизиране на информацията за всички потребители и проследимост на клиничните решения. Дигиталните решения като мобилните приложения могат да осигуряват бърз достъп до персонализирани препоръки и подобряват комуникацията между медицинските екипи, което води до по-ефективна координация и проследяване на антибиотичната употреба. Подобни системи подчертават потенциала на дигитализацията като ключов инструмент в борбата срещу антимикробната резистентност и в оптимизирането на антибиотичната политика на болнично ниво.

Клиничната фармакология може да играе ключова роля в този преход, като осигурява научно обосновано съдържание, участва в изграждането на алгоритмите, адаптира международните препоръки към локалния микробиологичен профил и участва в проследяване на ефективността на прилаганите електронни протоколи. По този начин специалността става стратегически партньор в дигитализацията на болничната антибиотична политика.

Специалността Клинична фармакология има уникалната възможност да бъде двигател на дигиталната трансформация на антибиотичната употреба, тъй като съчетава задълбочено познание за фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността на лекарствата с умения за интерпретация на клинични, микробиологични и епидемиологични данни. Клиничните фармаколози са обучени да анализират сложни терапевтични алгоритми и да разработват системи за оптимизация на лекарствената терапия, които са приложими в динамичната болнична среда. Благодарение на своя интердисциплинарен профил, те могат ефективно да комуникират с лекари, фармацевти, микробиолози, ИТ специалисти и ръководствата на лечебните заведения, като играят ключова роля при създаването, внедряването и поддържането на дигитални решения. Клиничната фармакология осигурява научната обосновка, актуалността и персонализацията на дигиталните алгоритми за антибиотична употреба, което я прави естествен лидер в процеса на дигитализация на антибиотичната политика.

### 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

В настоящия дисертационен труд бяха използвани следните материали и методи:

#### **1. Проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационално използване на антибиотиците, 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 антимикуробни 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 <sup>[76]</sup> 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 5 е показан хирургичния профил на анализираниите хирургични интервенции.

Таблица 5. 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 периаанално 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

### Използвани методи по време на ретроспективното проучване:

Беше направена оценка на съответствието на провежданата в Клиниката по хирургия АХП спрямо създадените през 2017 г. ЛПР на база посочените в табл. 6 „Чек листи за АХП“ и в табл. 7 критерии за оценка. Анализираният случаи бяха оценени съответно с оценки Добра, Задоволителна, Недобра.

Таблица 6. 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	Нисък	Умерен	Повишен	Висок	Морбиден	Адекватен избор на
	Гр I (0-1 т)					

индекс на АСА:	Гр II (2-3 т) Гр III (4-7 т) Гр IV (8-15 т) Гр V (>15 т)	препарат:	Да Не
		Доза:	Да. Не
		Дозов режим:	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
Продължителност на АХП > 24 часа?	Да Не	Ако да, съобразени ли са РП?	Да Не
ОБЩА ОЦЕНКА:	<b>ДОБРА ЗАДОВОЛИТЕЛНА НЕДОБРА</b>		
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 за АХП;
- 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;

На база тези критерии проведената АХП се оцени като: „добра“, „задоволителна“ или „не добра“.

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 7. Критерии за оценка на провежданата АХП в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ спрямо предварително създадени през 2017 г. локални ръководни принципи (ЛРП).

<b>1. ДОБРА (изпълнени всички критерии):</b>
- 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;
<b>2. ЗАДОВОЛИТЕЛНА (наличие на поне един или няколко критерии):</b>
- 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;
<b>3. НЕДОБРА (наличие на поне един или няколко критерии):</b>
- 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“.**

Прототип на софтуер представлява опростена и/или предварителна версия на софтуерно приложение, която демонстрира основни функционалности и интерфейс, без да включва цялата задълбочена логика на едно комплексно приложение. Основното предимство на прототипа е, че позволява бързо тестване на дадена концепция или хипотеза, чрез събиране на обратна връзка от потребители (в случая – лекари) и оптимизиране на дизайна и функционалността преди инвестиране на време и ресурси в разработката на финалния продукт.

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<sup>®</sup> посредством платформата Jotform<sup>®</sup>. Jotform<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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 регулярен контакт (ежеседмичен) 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<sup>[84]</sup> – 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<sup>®</sup>.

#### **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;
- най-вероятните патогени, които трябва да се покриват 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, която предоставя централизирана електронна база данни за клинични и административни дейности в рамките на лечебното заведение. 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.). Анализирания информация включваше данни за типа на операцията, използвани антибиотици за периоперативна 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 периоперативна антибиотична профилактика. Целта на интегрирането на тези данни беше да се повиши ефективността на провежданата профилактична антибиотична употреба в клиниката и да се ограничи развитието на антимикробна лекарствена резистентност.

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.<sup>[85]</sup> 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,<sup>[86]</sup> където патогените с честота под 5% обичайно се групират като „други“.

На изолатите с честота над 4% беше анализирана антимикробната 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%.<sup>[79]</sup> Доказано е, че при нива на резистентност над 30%, ефективността на профилактичните антибиотици значително намалява,<sup>[82]</sup> 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. [76]
- Препоръки на European Centre for Disease Prevention and Control от 2013 г. [77]
- Препоръки на Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2020 г. [78]
- 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. [79]
- Препоръки на South Australian expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance (SAAGAR) от 2021 г. [80]
- Препоръки на National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Великобритания от 2020 г. [81]
- Фармакотерапевтично ръководство за използване на антимикробни лекарства – проект на Министерство на здравеопазването на Република България [1]
- 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 – Министерство на здравеопазването на Република България

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 условията на глобално нарастващата заплаха от АМР, лечебните заведения се нуждаят от ефективни инструменти за мониториране, управление и оптимизиране на антибиотичната употреба. Традиционните подходи, базирани на хартиени протоколи и фрагментирани данни, вече не отговарят на динамиката на съвременното здравеопазване. Именно тук идва мястото на дигиталните решения в здравеопазването, които трансформират начина, по който се прилага и проследява антибиотичната политика в болниците.

Могат да формулират следните научни хипотези за ползите от софтуерно решение, дигитализиращо антибиотичната политика във всяка една болница:

- подобрена ефективност на антибиотичната терапия и профилактика
- ускорено вземане на клинични решения
- намаляване на резистентността чрез ограничаване на ненужната или неправилна употреба на антибиотици
- подобрена комуникация между болничните звена
- автоматизиране на времеемки документални процеси
- възможности за по-лесен и обстоен одит и отчетност от страна на лечебното заведение и заинтересованите институции на национално и световно ниво

В хода на дисертационния труд се разработи единствено по рода си софтуерно приложение (Amira®) 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 необходимост от 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 Amira<sup>®</sup> 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

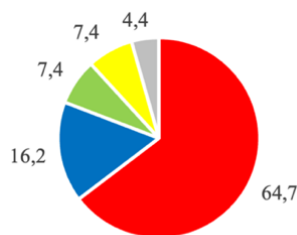
### 1. Резултати от проведеното проучване сред медицинското съсловие относно факторите, водещи до нерационална употреба на АБС – онлайн анкета

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%). 4.4% от лекарите са посочили като отговор „Друго“, като са използвали опцията за свободен отговор, а именно - „Международно утвърдени протоколи за профилактика и лечение на инфекции в хирургичната практика“, „Статус на пациента и наличните коморбидности“ и „Комбинация между микробиологична консултация, влияние на старши колеги и медицинска литература“ (фигура 4).

Фигура 4. 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 антиминокробна 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 5).

Фигура 5. 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 антиминокробна 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 антиминокробна 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 6).

Фигура 6. 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 7).

Фигура 7. Процентно разпределение на оценката на колаборацията с микробиологичния сектор на лечебното заведение на анкетираните лекари



39.7% от лекарите никога не са ползвали измерването на прокалцитонин при вземане на терапевтично решение за лечение с АБС, а 58.8% са пробвали, но не използват маркера рутинно. Под 2% от лекарите съобщават, че разчитат всеки път на този маркер преди започване на емпирично антибиотично лечение.

69.1% от анкетираните лекари смятат, че въвеждането на електронна рецепта за изписване на антибиотични средства е било правилен ход за борба с резистентността, а 11.8% не могат да преценят. 88% от анкетираните лекари не ползват дигитални софтуерни решения при лечение на бактериални инфекции (като приложения за decision-support, калкулатори на дози и рискове и др.). 100% от анкетираните лекари твърдят, че имат готовност да пробват и ползват в ежедневната 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 отсъствие или 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 8):

- 8 случая (12%) получиха оценка „Добра“
- 35 случая (51%) получиха оценка „Задоволителна“
- 25 случая (37%) получиха оценка „Недобра“

Фигура 8. Оценка на анализираниите 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 цефалоспорици (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 качественото 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 напомняния 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.

Събитието беше ръководено от докторанта и екип от клинични фармаколози на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, които представиха обобщени резултати от одита, анализ на най-често срещаните пропуски и формулирани конкретни препоръки за подобряване на качеството на антибиотичната хирургична профилактика (АХП).

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 (съветваща система) за персонализиране и оптимизиране на антибиотичната употреба при хирургична профилактика в клиниката по хирургия

Таблица 8. Конкретни препоръки за приложение на допълнителни дози на антибиотичните средства спрямо анализирания пропуски 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), базирани на актуални научни доказателства и обобщаващи добрата медицинска практика, при желание от страна на лекаря за по-задълбочена справка
- Кратките характеристики (SmPC – Summary of Product Characteristics) на наличните в Клиника по хирургия антибиотици (под формата на PDF), съдържащи важна за практиката подробна информация за АБС, като показания

за употреба, противопоказания, дозиране и начин на приложение, специални предупреждения и предпазни мерки, взаимодействия с други лекарства, нежелани лекарствени реакции и др.

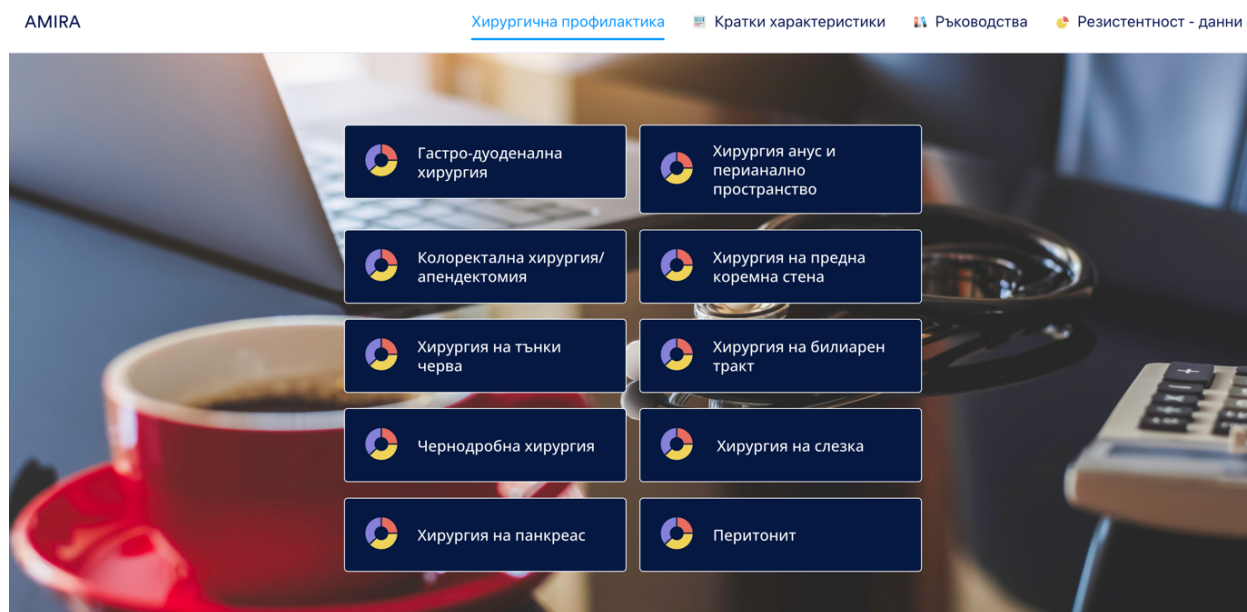
В прототипа на компонента за подпомагане на вземането на терапевтичното решение се включиха следните групи хирургични операции и съответно хирургични интервенции (фигура 9):

- 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
  - Некректомии 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 9. 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“

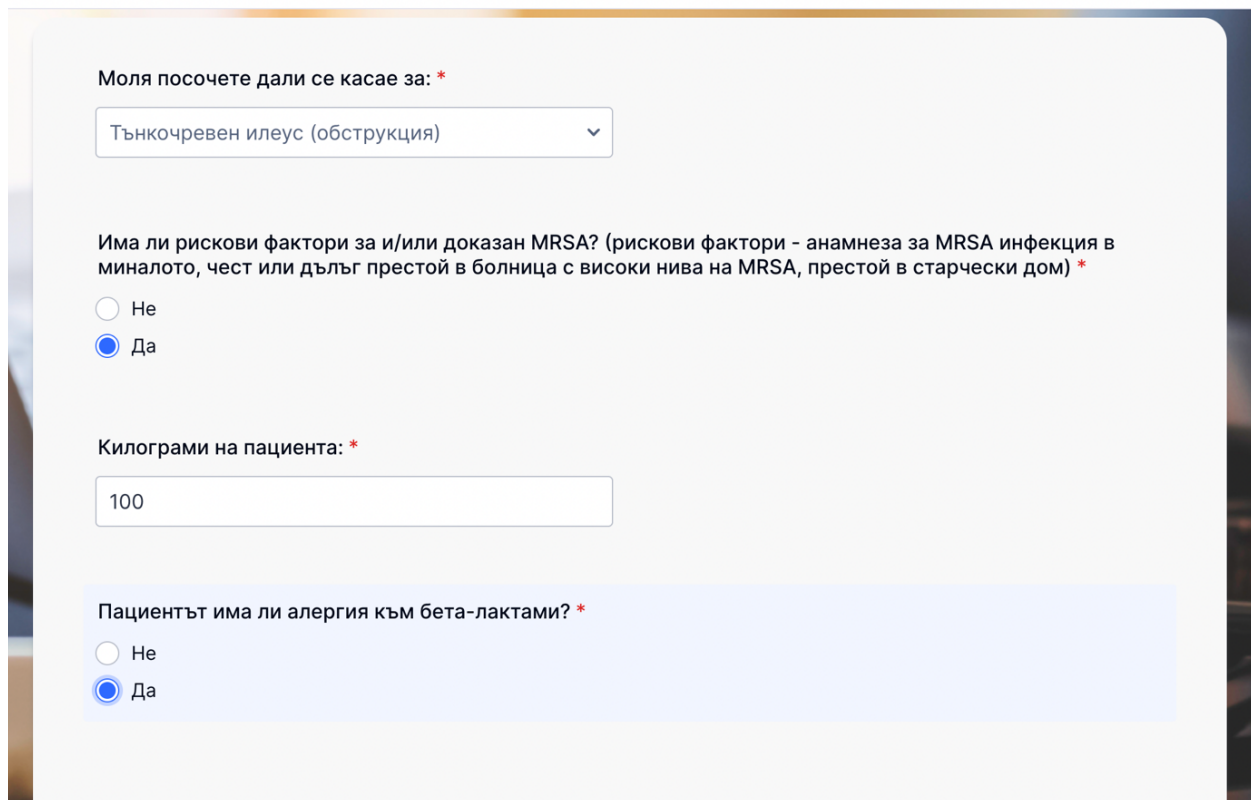


В медицинския алгоритъм бяха включени различни въпроси (фигура 10) за персонализиране на дадената препоръка спрямо конкретния пациент, като например:

- “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 10. 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 11) 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 11. 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 поддържа 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) – 4.86:**
  - 6 потребители са дали максимална оценка за полезност 5
  - 1 потребител е дал оценка за полезност 4
  - Няма получени негативни оценки или оплаквания
- **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, като бяха формулирани няколко ключови наблюдения и предложения за развитие:

- **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 от хирургичния екип, 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-fino 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”**

В процеса на изграждане на локални ръководни принципи за антибиотична хирургична профилактика (АХП), ключова роля имат данните от микробиологичното звено, предоставящи актуална информация за етиологичната структура на изолираните патогени и тяхната антимикробна чувствителност. Това знание е фундаментално при вземането на решение за емпиричен избор на АБС, тъй като ефективната профилактика зависи пряко от вероятността избраният антибиотик да покрие най-честите причинители на постоперативни инфекции. Затова анализът на локалните епидемиологични данни се явява не само добра практика, но и критичен елемент за разработването на съвременна, персонализирана и адаптивна антибиотична политика на отделението и лечебното заведение като цяло.

### **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:

1. 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“

2. 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 12).

Фигура 12. 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 13), 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 13. 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 хирургична профилактика (осигурява високи тъканни нива).

В конкретния случаи за избор на Cefazolin като първа линия на АХП според локалния микробиологичен профил на Отделение по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ има някои условности:

- 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, перинеум).

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 анализиранияте 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%)

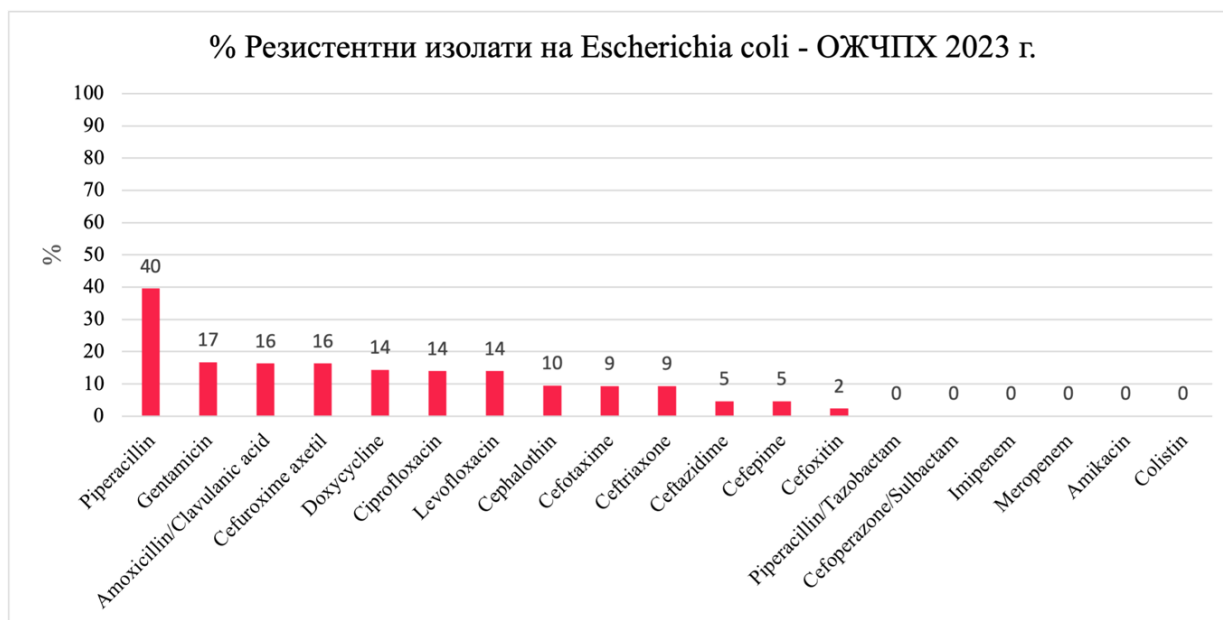
*Escherichia coli* е водещият изолат от раневи инфекции в отделението, представлявайки 20,8% от всички проби. Анализът на антимикробната чувствителност показва запазена чувствителност към редица антибактериални средства, включително пеницилини с инхибитори на  $\beta$ -лактамаза, цефалоспорини от второ до четвърто поколение

и аминогликозиди (фигура 14).

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 14. 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  $\beta$ -лактамаза-продуциращи щамове. Значителна резистентност се установи и към еритромицин (39%), което ограничава неговата приложимост при профилактични режими (фигура 15).

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 15. 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  $\beta$ -лактамите, основно цефалоспорини. 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 16).

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 цефалоспорини, 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 16. 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”



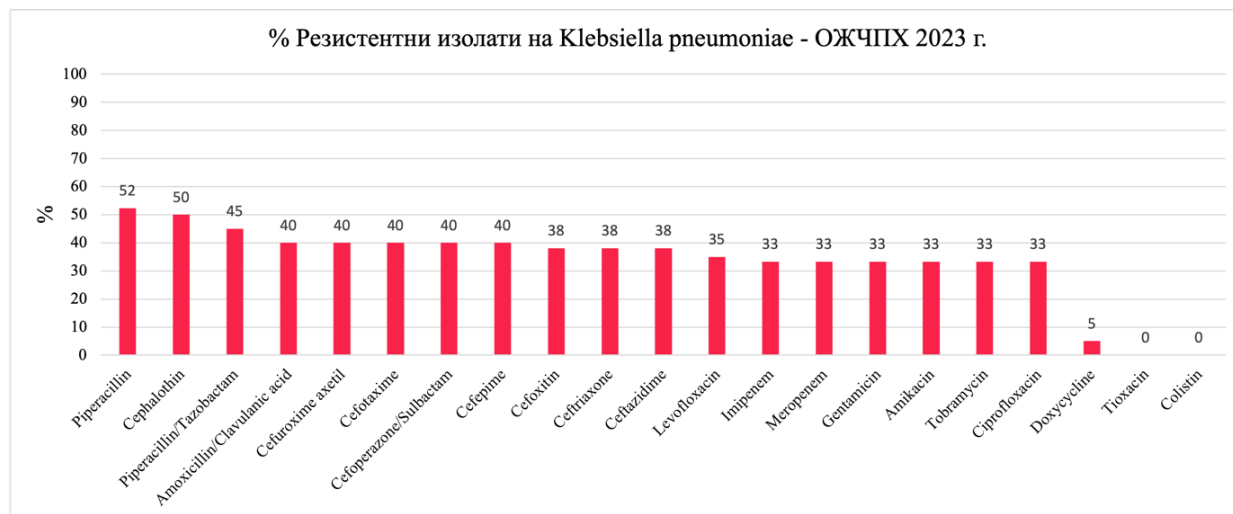
#### 4. *Klebsiella pneumoniae* (честота 10,0%)

*K. pneumoniae* показва значителна антимикробна лекарствена резистентност в локалния контекст. Резистентност над 30% е наблюдавана към повечето  $\beta$ -лактами, включително Piperacillin (52%), цефалоспорини от второ до четвърто поколение (38–40%) и комбинации с  $\beta$ -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 17).

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 17. Процент на резистентни изолати на *Klebsiella pneumoniae*, изолиран от микробиологични проби от ранев 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”

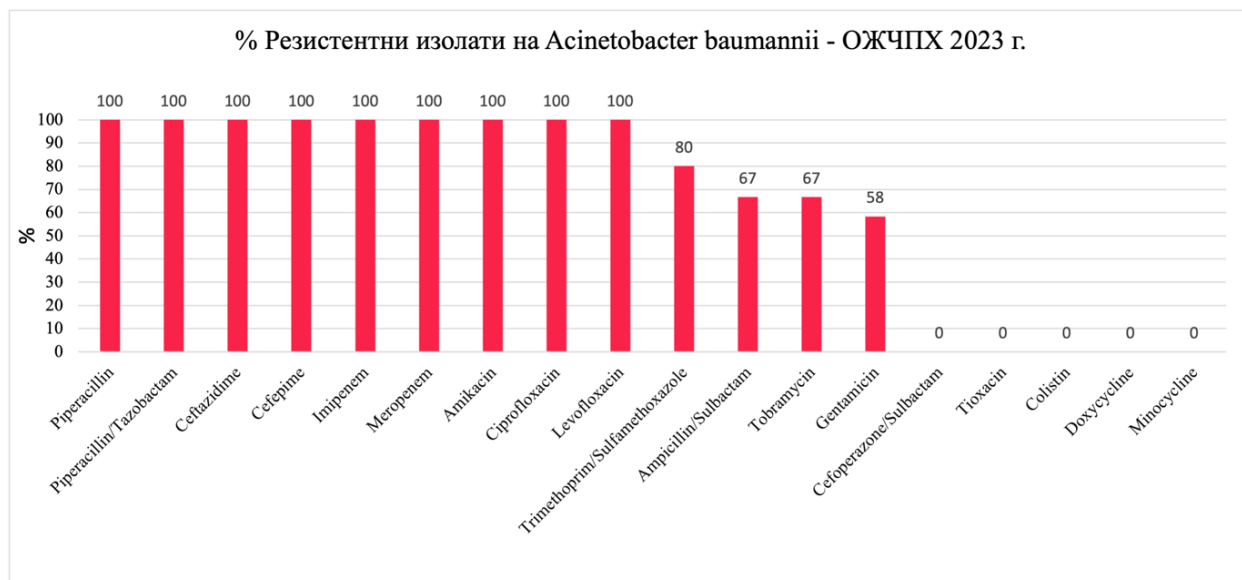


### 5. *Acinetobacter baumannii* (6,8%)

*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 –  $\beta$ -лактами (вкл. карбапенеми), аминогликозиди, флуорохинолони и сулфонамиди. Частична активност е отчетена при ампицилин/сулбактам (33%), докато чувствителността се запазва единствено към Colistin, Doxycycline, Minocycline и Tioxacin (фигура 18).

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 18. 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%)

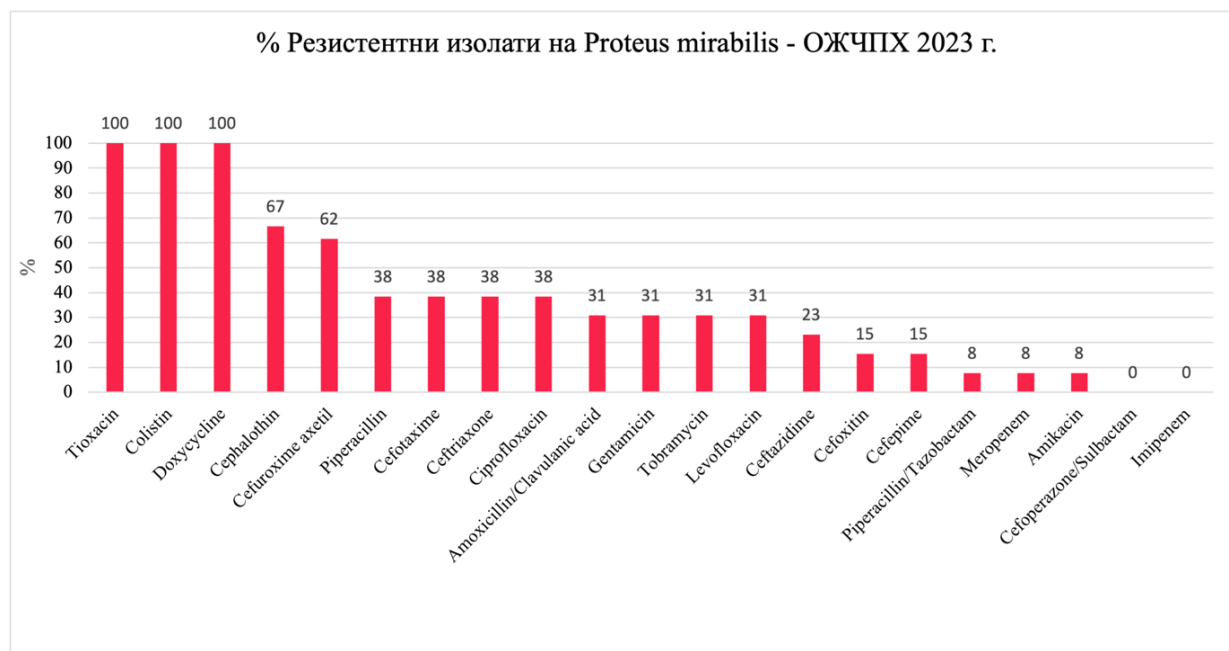
Независимо от по-ниската му честота на изолиране, резистентността при *Proteus mirabilis* е значителна по отношение на цефалоспорини от първо и второ поколение (Cephalothin – 67%, Cefuroxime axetil – 62%), което практически изключва използването на цефазолин при съмнение за този патоген. Резистентност над 30% се наблюдава и към Piperacillin, Amoxicillin/Clavulanic acid, флуорохинолони и аминогликозиди (фигура 19).

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. Аминогликозидите

(Amikacin) се характеризират с кратък полуживот, концентрация-зависим ефект и ограничена тъканна пенетрация, което ги прави неподходящи за еднократна доза с продължително профилактично действие при хирургични интервенции. Освен това, потенциалните им нефро- и ототоксичност налагат значителни ограничения върху безопасната му употреба при хирургични пациенти. Поради тези фактори, Amikacin не намира място в международните препоръки за антибиотична хирургична профилактика и следва да се използва при терапевтични, но не и профилактични показания. Употребата на карбапенеми (Imipenem, Meropenem) трябва да се ограничава поради ролята им като резервни средства, с цел запазване на тяхната ефективност и ограничаване на развитието на резистентни щамове.

Фигура 19. 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”



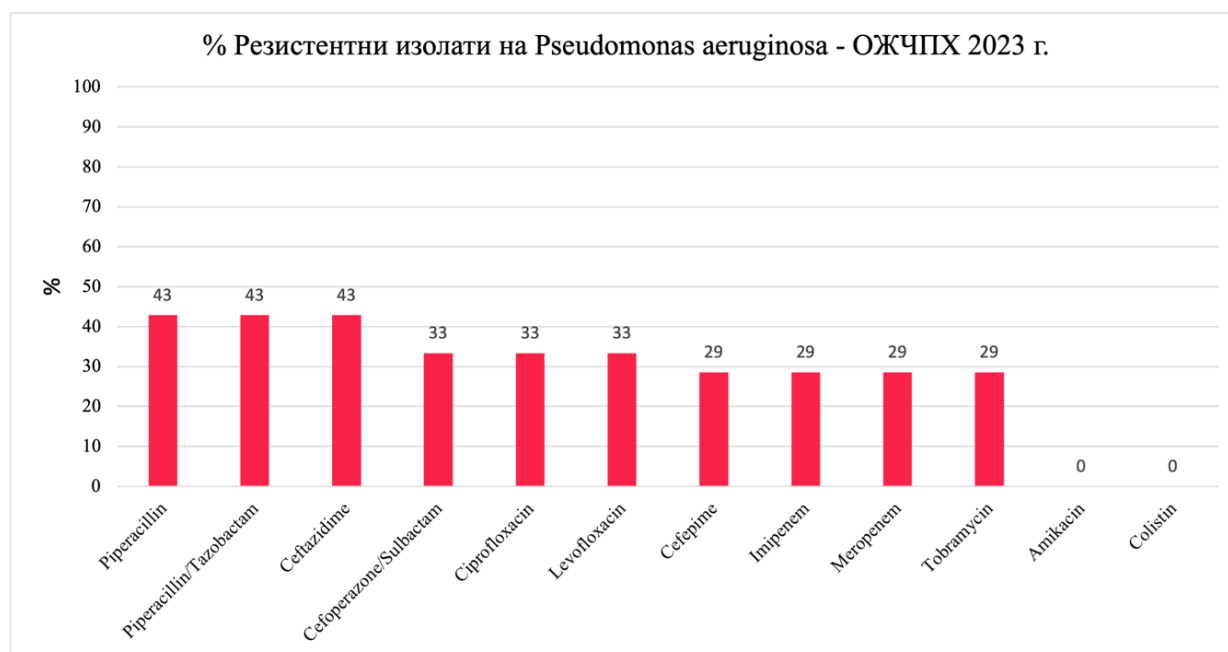
## 7. *Pseudomonas aeruginosa* (4,1%)

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 20).

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 20. 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 антимикробната 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 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 налична 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  $\beta$ -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.

### **Интегриране на препоръките в алгоритъм за подпомагане на вземане на клинично решение (Decision Support Algorithm)**

Въз основа на горепосочените анализи на данни на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ и приетия праг от  $\geq 30\%$  резистентност за изключване на антибактериален агент от емпирична профилактична схема, алгоритъмът за подкрепа на клиничното решение в приложението Amira<sup>®</sup> трябва да:

- Елиминира автоматично антибиотици с локална резистентност над 30% при водещите патогени за провеждане на АХП;
- Приоритизира избор на антибиотик с ниски нива на резистентност (под зададения праг от 30%) и покритие срещу най-честите изолати;
- Да адаптира препоръките при конкретните операции и специфичния рисков профил на пациента (напр. необходимост от покритие на анаеробна флора, MRSA риск, предшестващо АБС лечение);

Тази структурирана логика цели да осигури оптимален баланс между ефективност на профилактиката и ограничаване на селективния натиск върху динамиката на антимикробната лекарствена 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.

### **6.1 Предизвикателства при обработка на болнични оперативни данни посредством болничната информационна система**

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.

В конкретната болнична платформа операциите се отчитат и съхраняват чрез комбинация от три основни категории (даден пример за отчитане на 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. Например, едно и също МКБ-кодиране (напр. К56.7 – илеус) може да бъде свързано както с оперативната интервенция тотална спленектомия, така и с интервенцията гастростомия, които се различават съществено както по хирургична техника, така и по необходимостта и характера на антибиотичната хирургична профилактика.

При опит за структуриране на данните според клиничните пътеки, при отчитането по КП липсва хирургична прецизност (една КП може да покрива широк диапазон от интервенции с различни нужди за антибиотична профилактика) и не винаги се отразява точно анатомичната или инфекциозна специфика на интервенцията, което допълнително затруднява анализите (таблица 9).

Таблица 9. Групиране по КП на анализирани хирургични интервенции, проведени 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

Клинична пътека	Брой проведени операции за периода
Хирургично лечение при животозастрашаващи инфекции на меките и костни тъкани	166
Оперативни процедури при хернии (вкл. 7 с инкарцерация)	103
Лечение на тумори на кожа и лигавици (вкл. 5 злокачествени)	82
Оперативни процедури на тънки и дебели черва	93
Хирургични интервенции на ануса и перианалното пространство	73
Оперативно лечение при остър перитонит	46
Интервенции при инфекции на меките и костни тъкани	44
Лапароскопска холецистектомия	39
Оперативни процедури върху черен дроб	36
Процедури на хранопровод, стомах и дуоденум – голям/много голям обем и сложност	31

Оперативни процедури върху апендикс	22
Процедури върху екстрахепатални жлъчни пътища	22
Конвенционална холецистектомия	14
Процедури върху далака	12
Операции върху панкреас и холедох	7
Други (операции върху щитовидна и паращитовидни жлези, гърда, диабетно стъпало, затваряне на стома, интраабдоминални абсцеси,	n = 30

От друга страна, групирането по код и наименование на процедурата разкрива висока вариабилност, наличие на сходни описания за различни процедури и липса на унифициран подход при описанието на операциите (таблица 10).

Таблица 10. Групиране по код и наименование на анализираниите хирургични процедури, проведени 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.

Наименование на хирургичните процедури	Брой проведени процедури за периода
Радикална ексцизия на кожна лезия	116
Фасциотомия	112
Ексцизионно почистване (дебридмен) на рана, инфекция или изгаряне	74
Друга апендектомия	52
Възстановяване при индиректна ингвинална херния с трансплантат или протеза	48
Лапароскопска холецистектомия	43
Инцизия на перианален абсцес	38
Възстановяване на херния от инцизия с протеза	27
Хепатотомия	21

Холецистектомия	18
Дилатация на анален сфинктер	17
Холедохоентеростомия	17
Възстановяване при директна ингвинална херния с трансплантат или протеза	15
Друга частична резекция на тънко черво	13
Ексцизия на пилунидална киста или синус	12
Сутура на мястото на стомашна язва	12
Експлоративна лапаротомия	12
Интраабдоминална манипулация на тънко черво	11
Възстановяване на умбиликална херния с протеза	9
Тотална спленектомия	9
Дясна хемиколектомия	8
Анастомоза на дебело черво с дебело черво	7
Вкстериоризация на дебело черво	7
Лява хемиколектомия	6
Други (още 60 вида хирургични процедури, всяка с брой $\leq 5$ )	n = 116

## 6.2 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. Беше постигнат консенсус за структуриране на оперативните дейности в отделението на база на:

- анатомичната локализация на хирургичната намеса
- необходимостта от специфична антибиотична профилактика
- честотата на извършване в отделението на съответните хирургични интервенции

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 11):

- I. Хирургия на тънки черва
- II. Колоректална хирургия / апендектомия
- III. Хирургия на анус и перианално пространство
- IV. Хирургия на предна коремна стена (херниална хирургия)
- V. Чернодробна хирургия
- VI. Хирургия на билиарен тракт
- VII. Хирургия на панкреас
- VIII. Хирургия на слезка

Таблица 11. 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”

<b>Група хирургични интервенции</b>	<b>Оперативна интервенция</b>
Гастродуоденална хирургия	Без подразделения
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	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	Холецистектомия - лапароскопска

билиарен тракт	Холецистектомия - конвенционална
	Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРПХГ)
	Билиарен тракт - Експлорация
	Холангит
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 - 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“. Този подход повиши прецизността при анализа на оперативната дейност и осигури консистентна логика при разработката на алгоритмите в дигиталното приложение за антибиотична политика.

### **6.3 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 (включително препоръките 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 цефалоспорици (най-често цефтриаксон) в ситуации, в които не са налице индикации за такъв широкоспектърен подход. Това включваше процедури с нисък риск от контаминация и при пациенти с нисък ASA индекс, за които първо поколение цефалоспорици (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 анализиранияте 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.

#### **6.4 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 антибиотични агенти, които представляват основа за прилагането на локалната антибиотична хирургична профилактика и таргетна терапия.

#### **6.5 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 (проведени 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 12).

Таблица 12. 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 хирургични интервенции	Оперативна интервенция
<b>1. ОПЕРАЦИИ СЪС ЗАДЪЛЖИТЕЛНО ПРОВЕЖДАНЕ НА АХП</b>	
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 - 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
<b>2. ОПЕРАЦИИ, ПРИ КОИТО АХП НЕ СЕ ПРОВЕЖДА</b>	
Хирургия на	Ингвинална херния

предна коремна стена	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
<b>3. ОПЕРАЦИИ С УСЛОВНО ПРОВЕЖАДНЕ НА АХП</b>	
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 13 са показани изброените АБС с еднократните им дози, начин на приложение и времето за приложение на допълнителни дози при необходимост.

Таблица 13. 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, разтворени в 10 ml стерилна вода за инжекции или 5-10% разтвор на глюкоза чрез 3 минутна инфузия	При необходимост да се повтори в същата доза след 4 ч.
Clindamycin	600 mg	30 мин преди операцията, задължително разреден в 50 ml разтворител, чрез поне 20 минутна 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, като дозата се разтваря във вода за инжекции (20 мл), допълнително се разрежда в поне 200 мл разредител 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, разтворен в 20 мл стерилна вода за инжекции, чрез поне 30-минутна инфузия в система с физиологичен разтвор или глюкоза 5%	При необходимост да се повтори в същата доза след 4 ч.

За подобряване на безопасността при приложението на АБС в медицинския алгоритъм на ЛРП при провеждане на АХП се извади и включи в препоръката за антибиотична профилактика информация относно много чести, чести, нечести, редки и много редки нежелани лекарствени реакции на антибиотиците, както и клинично значими лекарствени взаимодействия. Като източник на информация бяха използвани Кратките характеристики на продуктите, достъпни на сайта на Изпълнителната агенция по лекарствата.

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**

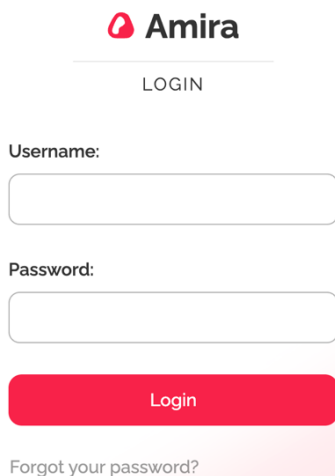
Създаденото в рамките на настоящия дисертационен труд веб-базирано софтуерно решение Amira® (Antimicrobial rationalization assistant) представлява първата по рода си

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](http://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 21).

Фигура 21. 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. Така се създава обща терапевтична картина на отделението в реално време, която подпомага както индивидуалните решения, така и колективното управление на пациенти с повишен риск от инфекциозни усложнения.

За първоначалната интеграция обаче, с цел улеснен достъп, лесно запомняне на идентификационните данни и поддържане на единна база от информация, беше предоставена възможност лекарите от едно отделение да използват и общ профил на отделението. Този профил е особено полезен в началния етап от внедряване на приложението, когато потребителите тепърва привикват към системата.

Въпреки това, в дългосрочен план се препоръчва използването на индивидуалните персонализирани профили, тъй като те позволяват пълна проследимост на действията в системата – включително проследимост кой лекар е генерирал и приел препоръката, или е направил отклонение от нея. Това създава висока степен на отчетност, подобрява прозрачността на клиничните решения и подпомага процеса на вътрешен одит и контрол на антибиотичната употреба.

## 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 профилактирани 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
- Достъп до имейл известяващата система, даващ лесна дигитална възможност за достигане на лекарите-потребители с важна информация

**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).

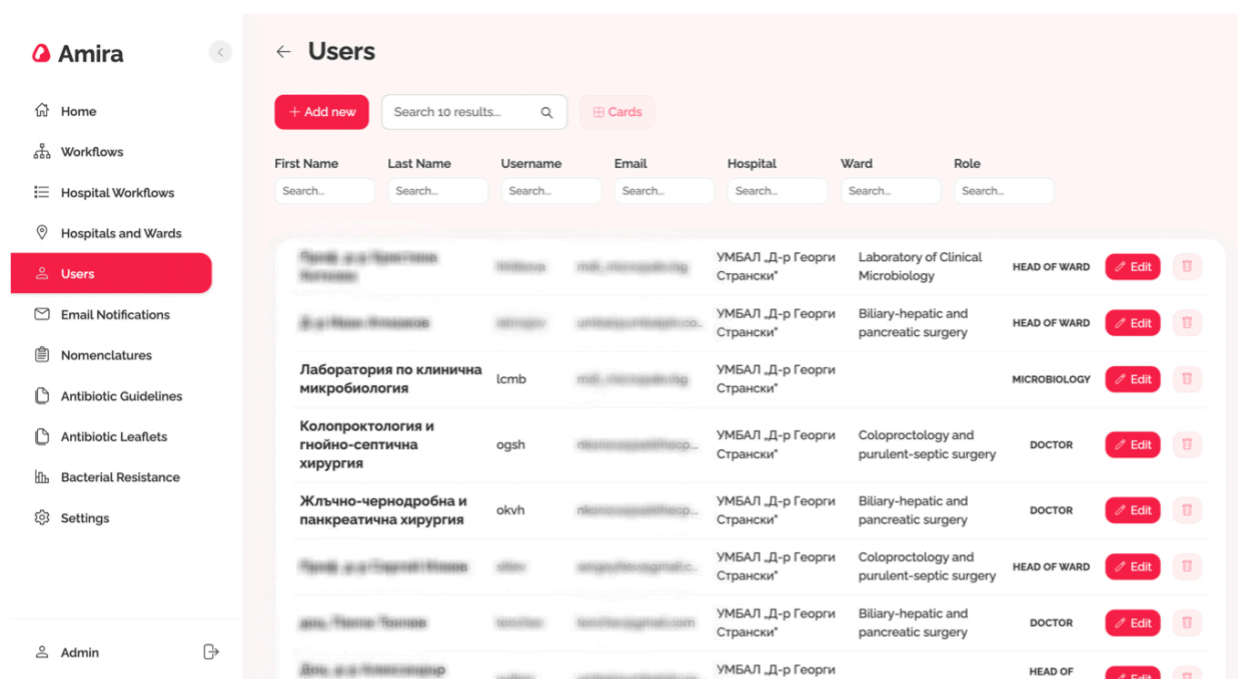
В рамките на проекта бяха създадени 1000 индивидуални потребителски акаунта, предназначени за бъдещо използване от УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – гр. Плевен. За целите на тяхната конфигурация беше официално поискано и получено писмено разрешение от директора на лечебното заведение, за интегриране на следните данни в софтуера:

- Микробиологична информация относно бактериалните изолати и антимикробната резистентност за двете хирургични отделения;
- Актуален списък с наличните в болничната аптека антимикробни средства;
- Налични локални ръководни принципи за антибиотична профилактика и терапия (ако има такива);
- Списък с имена, телефонни номера и електронни адреси на лекарите от Първа клиника по хирургия и Лабораторията по клинична микробиология за целите на

създаване на персонализирани профили.

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 22).

Фигура 22. 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 замъглени преди включването му в настоящия дисертационен труд

## 7.2 Инструмент за системни известия чрез електронна поща

В допълнение към административния панел за създаване и управление на профили, в рамките на разработката на софтуера беше внедрен инструмент за изпращане на email нотификации към регистрираните потребители. Тази функционалност позволява системно и целенасочено информирание на лекарите, микробиолозите и администрацията относно важни актуализации в съдържанието на приложението и клинично значима информация.

Чрез този инструмент се осигурява възможност за:

- Изпращане на уведомления при актуализация на локалните ръководни принципи за антибиотична профилактика и терапия;
- Своевременно споделяне на нови данни за локалната антимикробна лекарствена резистентност;
- Информирание относно годишни или месечни отчети и статистики за потреблението на антибиотици в болничното заведение;
- Изпращане на вътрешни бюлетини, обучителни материали или покани за участие в дискусии и семинари, свързани с антимикробната политика.

Email нотификациите се базират на въведените при регистрация служебни електронни адреси на потребителите и могат да бъдат насочени както към всички потребители, така и селективно към отделни звена (напр. само хирурзи, само микробиолози, само администрация). Този канал за комуникация подпомага прозрачността и динамичното поддържане на приложението в съответствие с актуалните нужди на клиничната практика и антимикробния надзор (фигура 23).

Фигура 23. Визуализация на инструмент за email нотификации и административна комуникация (изглед от профил – администратор)

The screenshot displays the Amira user interface for configuring email notifications. On the left is a sidebar with a red header 'Amira' and a list of menu items: Home, Workflows, Hospital Workflows, Hospitals and Wards, Users, Email Notifications (highlighted in red), Nomenclatures, Antibiotic Guidelines, Antibiotic Leaflets, Bacterial Resistance, and Settings. The main panel is titled 'Email Notifications' and includes a back arrow. It features three main sections: 'Notification' with a dropdown menu labeled 'Select notification'; 'Email title' with a text input field; and 'Email content' with a rich text editor toolbar (containing undo, redo, Paragraph, Bold, Italic, Text color, and a menu) and a large text area with a '0 words' counter at the bottom. A red 'Save Notification' button is positioned at the bottom of the main panel.

### 7.3. 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.

Създаването и използването на номенклатури значително ускорява административните и клиничните процеси в приложението. Те позволяват по-лесно и бързо създаване и актуализиране на алгоритми за клинична подкрепа при вземане на решения, като същевременно улесняват навигацията и предотвратяват нуждата от ръчно въвеждане

на повтаряща се информация.

Номенклатурният редактор представлява административен модул от приложението Amira® (фигура 24), 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, Цефалоспорици, 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.).

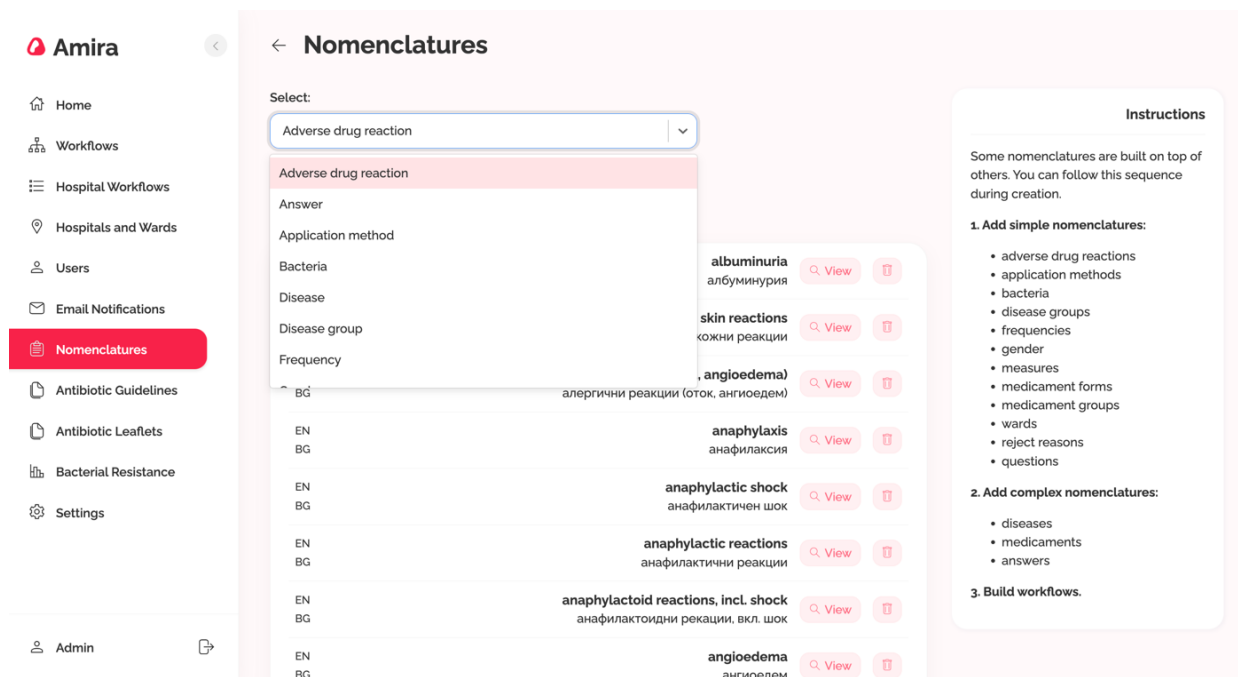
**9. Нежелани лекарствени реакции (НЛР)** – структурирана база с над 250 различни възможни НЛР (напр. ангиоедем, артралгия, албуминурия и др.).

**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 24. Визуализация на Номенклатурния редактор (Nomenclature management tool) за създаване, актуализиране или архивиране на данните от номенклатурите в системата



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

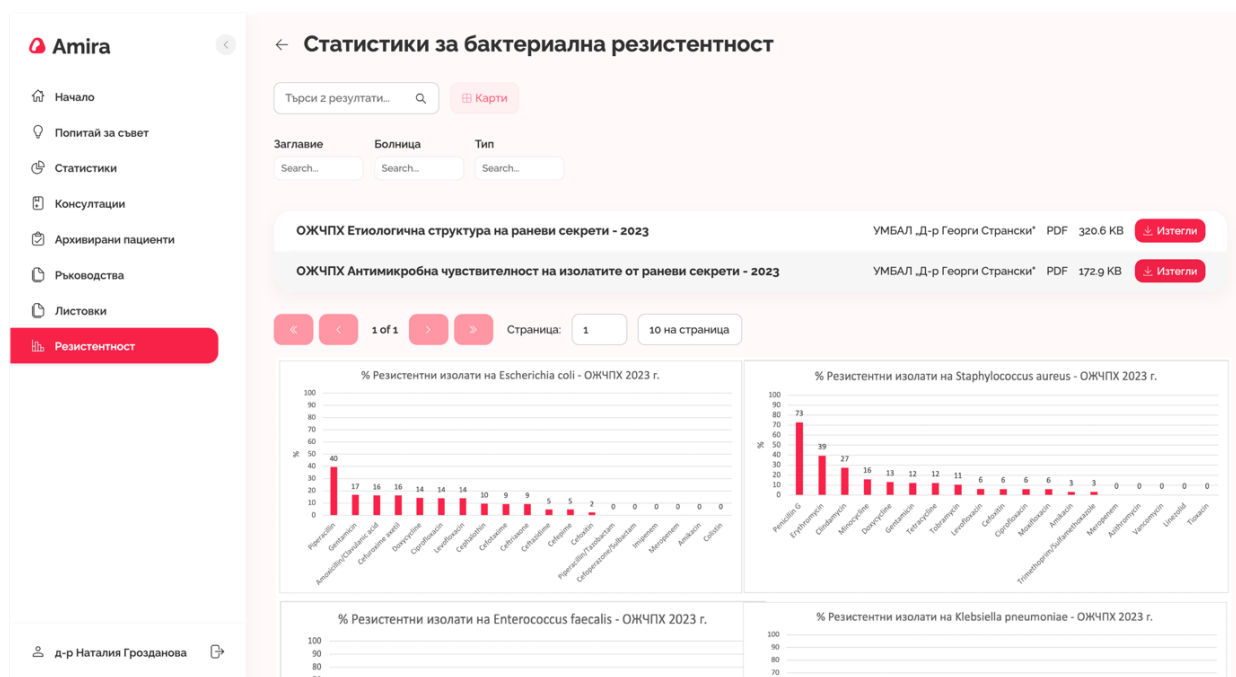
Информационният модул на приложението Amira® представлява интегрирана и структурирана система за достъп до ключова медицинска информация, подкрепяща вземането на клиничните решения в реално време. Той служи като централен източник на актуални, валидирани и клинично приложими данни, които допълват функционалността на останалите модули и гарантират съгласуваност на антибиотичната употреба със съвременните принципи на доказателствената медицина. Модулът включва три основни компонента:

### 7.4.1 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 25). 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 25. Визуализация на Компонент с данни за етиологичната структура и локалната антимикробна лекарствена резистентност (изглед от потребителски профил – лекар)



## 7.4.2 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 26). 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. Осигурява се лесен достъп „с едно кликане“ от потребителския интерфейс, без необходимост от търсене във външни платформи.

Фигура 26. 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 menu with items like 'Начало', 'Политай за съвет', 'Статистики', 'Консултации', 'Архивирани пациенти', 'Ръководства' (highlighted in red), 'Листовки', and 'Резистентност'. The main content area is titled 'Ръководства' and shows a search bar with 'Търси 6 резултати...' and a 'Таблица' button. Below the search bar are two search filters for 'Заглавие' and 'Тип'. A grid of six guideline cards is displayed, each with a title, description, country, and file size, and a red 'Изтегли' (Download) button. The cards include: ESCMID/EUIC Infection control 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); SA Health - Surgical antimicrobial prophylaxis prescribing guideline - 2021 (Bulgaria, 987.7 KB). Below the grid is a search bar and a toolbar. The bottom section shows 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.) and the content of the guideline, stating that it approves a medical standard for the prevention and control of hospital-acquired infections according to the application.

### 7.4.3 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 27). 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.

Вграждането на бърз достъп до КХП в приложението има за цел да минимизира риска от терапевтични грешки, да подпомогне индивидуализацията на лечението и да улесни вземането на бързи и обосновани решения, особено в ситуации с клинична несигурност. Информацията е въведена в унифициран формат и се извлича динамично „с едно кликане“ от потребителския интерфейс, без необходимост от търсене във външни платформи (в случая <http://www.bda.bg/> - официален уебсайт на ИАЛ).

Фигура 27. Визуализация на компонент за бърз достъп до КХП (изглед от потребителски профил – лекар)

Заглавие	Тип	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.

### **7.5 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 28), 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.
- Напомнания 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 28. Визуализация на Модул за подкрепа при вземане на клинични решения (Clinical Decision Support Tool)

**Amira** ← Попитай за съвет

Начало  
Попитай за съвет  
Статистики  
Консултации  
Архивирани пациенти  
Ръководства  
Листовки  
Резистентност

Номер на ИЗ: 24990

Забеляване: Тънкочревен илеус (обструкция)

Консултация

**Изтрий**

Въпроси:

1. Има ли алергия към бета-лактами?	Да
2. Има ли рискови фактори за и/или доказан MRSA?	Да
3. Килограми на пациента?	100

д-р Наталия Грозданова

---

**Приемане на съвета?** Приеми Откажи

**Приеми: Тънкочревен илеус (обструкция)**

**Clindamycin 600 мг разтвор i.v.**

Как се прилага: 30 мин. преди операцията, задължително разреден в 50 ml разтворител чрез поне 20 минутна инфузия.

Кога се повтаря: При необходимост антибиотикът да се повтори в същата доза след 6 ч. (при операции > 3 ч.; кръвозагуба > 1.5 л; вливания >15 мл/кг; ASA индекс ≥3)

**+ Metronidazole 500 мг разтвор i.v.**

Как се прилага: По време на въвеждането в анестезия, чрез поне 20 минутна инфузия.

Кога се повтаря: При необходимост антибиотикът да се повтори в същата доза след 4 ч. (при операции > 3 ч.; кръвозагуба > 1.5 л; вливания >15 мл/кг; ASA индекс ≥3)

**+ Vancomycin 1200.0 мг прах за инжекционен разтвор i.v.**

Как се прилага: 60 минути преди операцията, дозата се разтваря във вода за инжекции (20 ml), допълнително се разрежда в поне 200 ml разредител и се прилага чрез поне 90 минутна инфузия.

Кога се повтаря: При необходимост антибиотикът да се повтори в същата доза след 6 ч. (при операции > 3 ч.; кръвозагуба > 1.5 л; вливания >15 мл/кг; ASA индекс ≥3)

**Нежелани реакции**

Clindamycin:

- Чести: стомашен дискомфорт, гадене, повръщане, диария, обрив, сърбеж, уртикария
- Нечести: тромбоемблия при интравенозно приложение

Пример от практиката (фигура 28):

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<sup>®</sup>, 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:

- 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;
- Metronidazole 500 mg, интравенозно, приложен по време на въвеждането в анестезия, чрез инфузия с продължителност поне 20 минути;
- 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  $\geq 3$ ); 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.

## 7.6 Модул за управление на пациенти (Patient Management Tool)

В рамките на разработването на софтуера Amira<sup>®</sup>, 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.

### **Основни функционалности на Модула за управление на пациенти:**

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.

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;
- наименование на антибиотик.

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.

За дългосрочно проследяване и архивиране на информацията, при изписване на пациента или приключване на лечението, случаят автоматично се архивира, като пълната информация остава налична в системата. В случай на рехоспитализация в рамките на 90 дни, модулът може да извлича и показва предходните назначения и проведената профилактика или терапия с АБС. Тази функционалност е от изключително значение при пациенти със сложен клиничен ход, включително такива с предходни хирургични интервенции или висок риск от инфекция с мултирезистентни патогени.

За улесняване на работата на клиницистите и индивидуализиране на работния екран, модулът предлага два режима на визуализация:

1. Табличен изглед, подходящ за бързо обобщаване и сравнение между пациентите (фигура 29);

Фигура 29. Визуализация на табличния изглед 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. По този начин е гарантирано спазването на принципите за защита на личните данни и избягване на нарушения на Регламент (ЕС) 2016/679 (GDPR).*

2. Визуален (картичен) изглед, ориентиран към по-нагледно представяне и удобство при мобилно използване (фигура 30)

Фигура 30. Визуализация на картичен изглед на списъка с пациенти в Модул за управление на пациенти (Patient Management Tool) С цел защита на личните данни и в съответствие с изискванията на Общия регламент относно защитата на данните (GDPR), имената и електронните адреси на лекарите потребители, визуализирани в изображението, са деликатно замъглени преди включването му в настоящия дисертационен труд

*\*Забележка - С цел визуализация на функционалностите са използвани случайно генерирани лични данни (имена и номер на ИЗ), които не съответстват на реални пациенти. По този начин е гарантирано спазването на принципите за защита на личните данни и избягване на нарушения на Регламент (ЕС) 2016/679 (GDPR).*

The screenshot displays the 'Amira' software interface, specifically the 'Пациенти и съвети' (Patients and Advice) section. The interface is organized into a sidebar on the left and a main content area on the right. The sidebar includes navigation options: 'Начало' (Home), 'Попитай за съвет' (Ask for advice), 'Статистики' (Statistics), 'Консултации' (Consultations), 'Архивирани пациенти' (Archived patients), 'Ръководства' (Guidelines), 'Листовки' (Leaflets), and 'Резистентност' (Resistance). The main content area features a search bar with the text 'Търси 31 резултати...' and a 'Нов съвет' (New advice) button. Below the search bar are filters for 'Номер на ИЗ', 'Заболяване', 'Антибиотици', and 'Консултиран от'. The main area displays a grid of 10 patient cards, each containing patient information, a clinical condition, a list of antibiotics, and a 'Виж' (View) button. The patient cards are as follows:

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

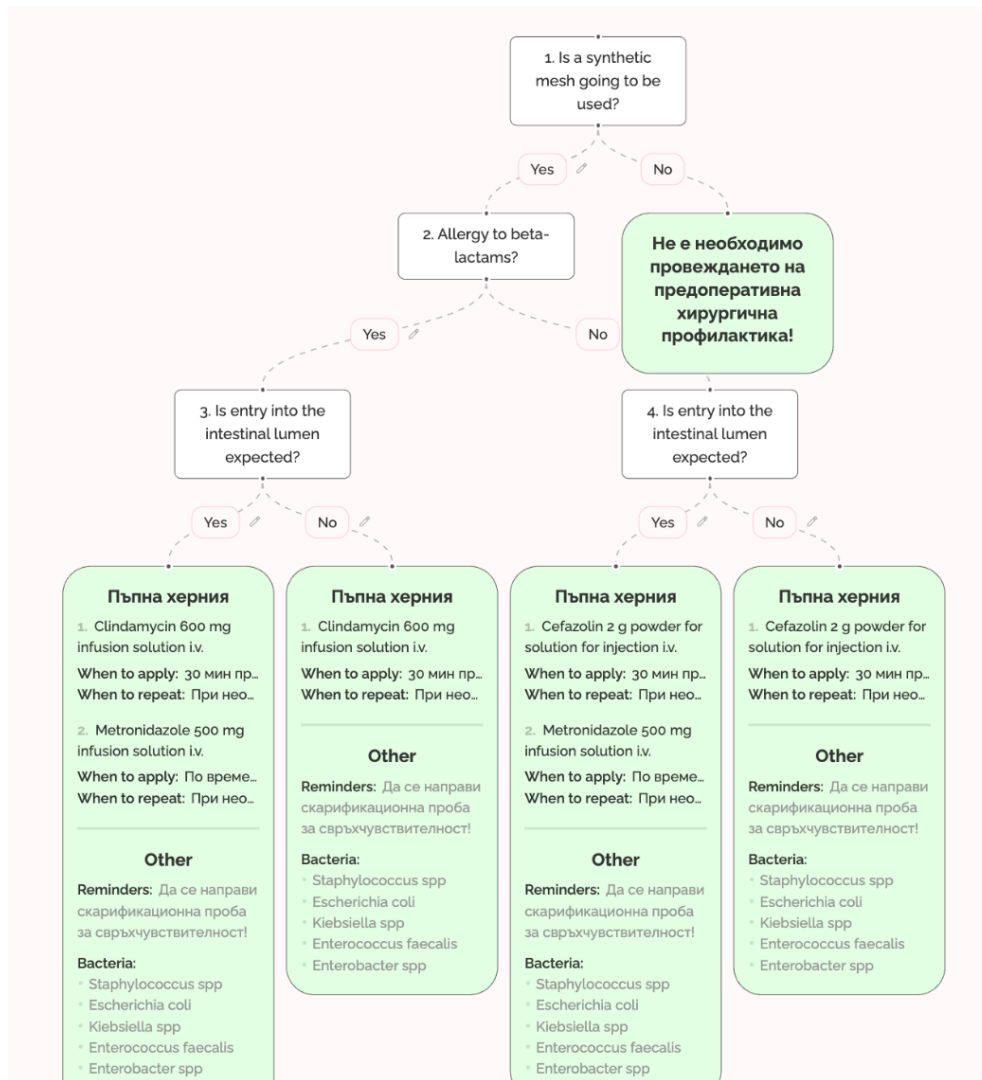
At the bottom of the main content area, there is a pagination control showing '2 of 4' and 'Страница: 2' out of '10 на страница'.

## 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 изградят 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 31).

Фигура 31. Визуализация на софтуерния инструмент Decision Tree Builder Tool за изграждане, редактиране и актуализиране на медицинските алгоритми (изглед от профил – администратор/микробиолог)



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 32);
- Управление на сложни, многостепенни логики с няколко нива на разклонения.
- Адаптивност и персонализация

Фигура 32. 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 image displays the Amira software interface for editing a clinical decision algorithm. 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 list of 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?"

On the right, a decision tree visualizes the logic. 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 for sensitivity testing.

Всеки алгоритъм, създаден в системата, е индивидуализиран за конкретно клинично отделение, съобразно:

- специфичната патология, лекувана в отделението;
- локалната микробиологична етиология;
- резистентността на бактериалните причинители;
- 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.

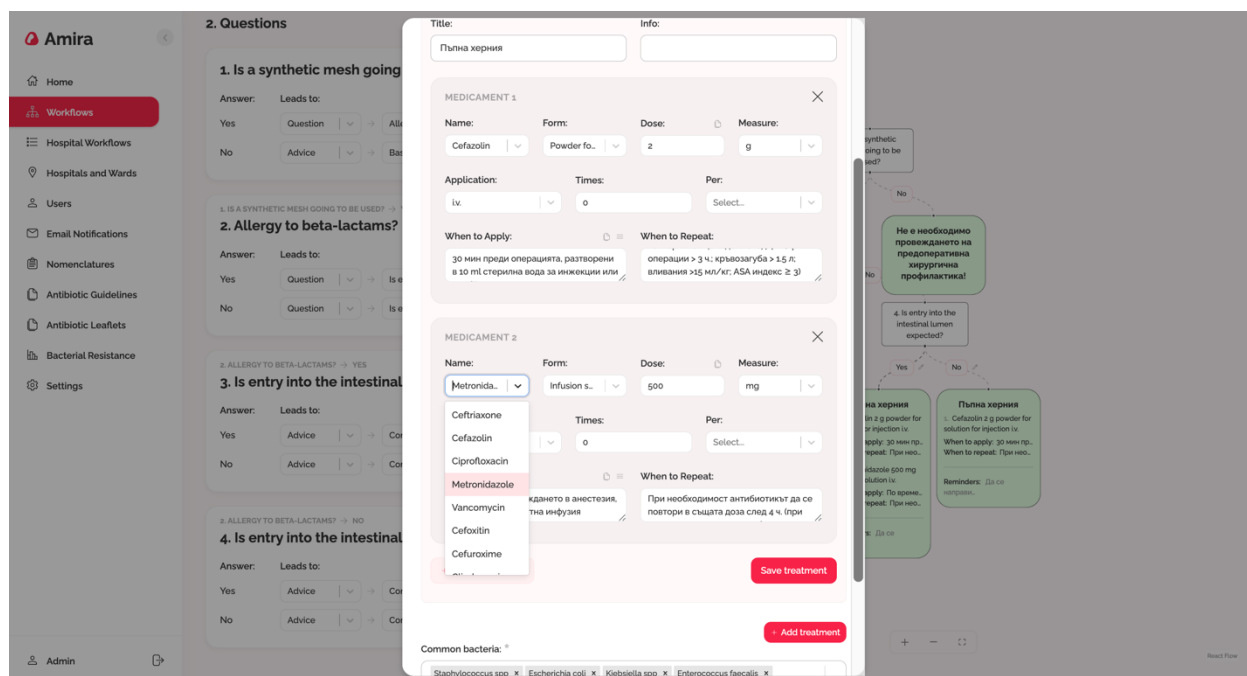
Благодарение на предварително изградена номенклатурна система, модулът позволява бързо, последователно и структурирано изграждане на нови алгоритми и актуализиране на наличните. Вместо ръчно въвеждане на индикации, медикаменти, метод на въвеждане, нежелани лекарствени реакции, лекарствени взаимодействия,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

- прави изграждането на нови алгоритми бързо и ефективно;
- намалява риска от грешки при въвеждането на информация;
- гарантира унифицираност на терминологията и логиката;
- улеснява поддържането на информацията актуална.

Платформата позволява на клиничния фармаколог или микробиолог да преглежда и променя медикаментозните препоръки директно чрез визуален прозорец (фигура 33), 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 33. Визуализация на прозорецът за изграждане и актуализиране на препоръките в Инструмента за изграждане и актуализиране на медицински алгоритъм (изглед от профил – администратор/микробиолог)



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).

Този подход осигурява максимален контрол върху терапевтичния съвет. Освен това процесите са възможни без нужда от софтуерни умения по програмиране или програмен достъп до базата данни.

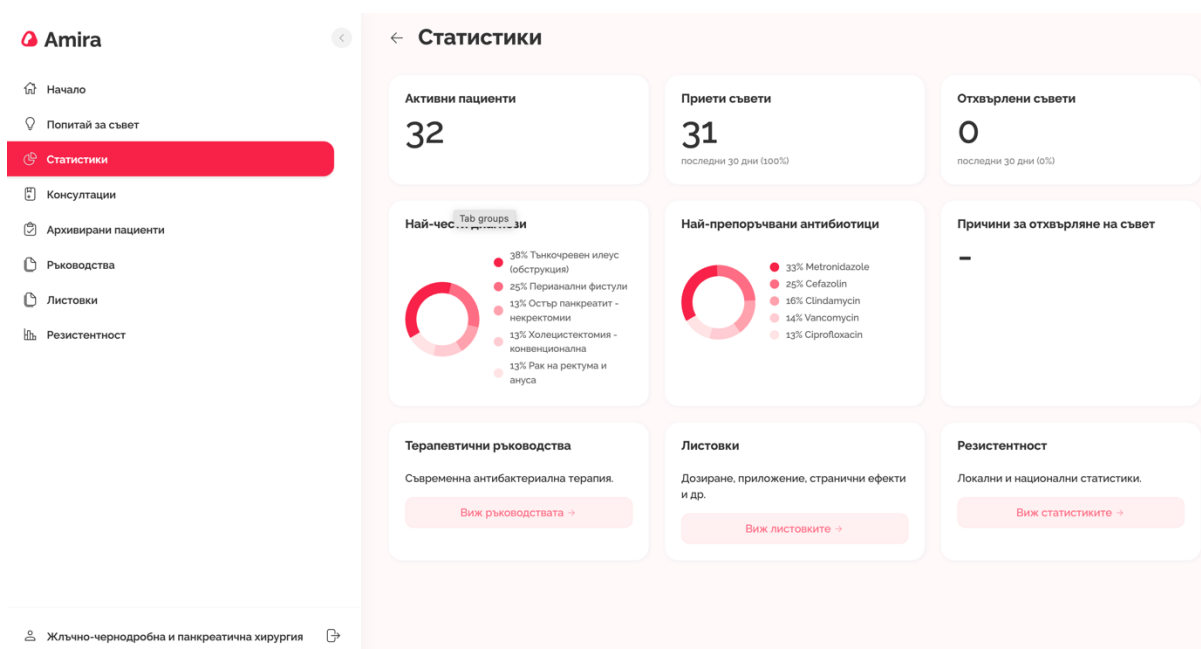
Инструментът за изграждане и актуализиране на медицински алгоритъм се утвърди като ключов и иновативен компонент от софтуерната екосистема на Amira®, осигуряващ гъвкавост, устойчивост и автономност при управлението на болничната антибиотична политика. Създаденото решение превръща микробиолозите и клиничните фармаколози в активни администратори на терапевтичните алгоритми, като им предоставя лесен, визуален и технологично независим начин за адаптация към динамично 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 34)

Фигура 34. Визуализация на Модул за мониторинг и контрол на антибиотичната употреба (изглед от профил – Лекар)



Основни функционалности и ползи на модула:

- 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.
- Показва най-често използваните антибиотици във всяко отделение, с възможност за сортиране по различни показатели.

- Предоставя 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);
  - Честота на несъответствие с болничната антибиотична политика;
- Визуализира разпределението на антибиотичната употреба според индикацията — например: хирургична профилактика, перитонит, холангит и др., с възможност за проследяване на тенденции.
- Дава възможност за извличане на обобщени отчети по зададени критерии: отделение, период, лекар, медикамент, клинична диагноза.

Модулът е видим за всички ключови заинтересовани страни, включително:

- секторите Микробиология и Клинична фармакология (за адаптация на ръководни принципи и по-добър анализ на тенденциите, във връзка с АМР);
- ръководителите на клинични отделения (за оценка на съответствието на спазване на ЛРП и вътрешен контрол);
- лекуващите лекари, които получават достъп до агрегирани данни, отнасящи се до тяхната клинична дейност;
- ръководството на болницата (за целите на стратегическо управление и отчетност на антибиотичната употреба);

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<sup>®</sup>, 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. Предназначението им е да подобрят резултатите от лечението и превенцията на бактериални инфекции, да се ограничи ненужната употреба на АБС и да намали честотата на инфекции с мултирезистентни бактерии. Данните от международни проучвания показват, че внедряването на антибиотични политики води до значително намаляване на употребата на антибиотици (WHO, 2023) и повишаване на съответствието с клинични ръководства (ECDC, 2022).

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 АМР 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 АМР, нито Националната програма по антимикробна лекарствена резистентност (2024–2027 г.), е показателен за пропуск в комуникацията между здравните институции и практикуващите специалисти. Това създава риск от несъгласуваност между политиките и

реалната клинична практика. 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. Въпреки че проблемът с АМР е разпознаваем, информираността остава неравномерна и непълна, което би могло да ограничи ефективното прилагане на политики за рационална антибиотична употреба.

Независимо от глобалния консенсус за ползите от наличието и налагането на антибиотични политики, 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. В хода на проучването бе 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 анкетираните). 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 антимикробна 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 анкетиранияте 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, особено по отношение на антибиотичната политика и емпиричното лечение на инфекции. Получените в хода на дисертационния труд данни показват нуждата от официални, базирани на доказателства източници на информация (напр. локални ръководни принципи, клинични алгоритми, платформи за дигитална подкрепа), които да бъдат водещ ориентир за лекарите и да редуцират зависимостта от търговски насочена информация.

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 анкетиранияте 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 приложението 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 като  $T > MIC_{90}$ ,  $C_{max}/MIC_{90}$  и  $AUC/MIC_{90}$ . Тези индикатори са критично важни за оптимизиране на дозовите режими според типа антибиотик и патоген, и тяхното неразбиране може да доведе до нерационални терапевтични решения, водещи до влошена ефективност и повишен риск от развитие на антибиотична резистентност.

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. Това е и един от аргументите за интегрирането на информационни и обучителни ресурси в дигитални инструменти, какъвто е модулът за клинична подкрепа и информационният модул на Amira<sup>®</sup>. Наблюдаваният дисбаланс подчертава значимостта на поддържането на клиничната компетентност чрез непрекъснат достъп до актуални и разбираемо структурирани знания, както и важната роля на клиничните фармаколози в изграждането на ефективни и образователни дигитални решения за подкрепа на лекарите.

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 заложиени 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. Данните потвърждават, че наличието на експертна информация само по себе си не е достатъчно, ако липсва ефективна комуникация между ключовите участници в процеса по управление на антибиотичната употреба. Следователно, подобряването на комуникацията между лекари и микробиолози, трябва да бъде стратегически приоритет в усилията за изграждане на устойчива и ефективна антибиотична политика.

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 са интуитивни и съобразени с нуждите на клиничните екипи. Разработката на Amira® се явява като отговор на реална потребност – софтуерът запълва именно тази установена празнина, предлагайки лесен за използване, клинично релевантен и персонализиран инструмент за дигитализиране на болничната политика. Събраните данни по време на дисертационния труд представляват убедителен

аргумент в полза на инвестиции и общонационално интегриране на дигитални решения за антибиотична политика, не само защото технологиите вече го позволяват, а защото и клиничната общност има необходимост и вече е готова да ги приеме.

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. Тези наблюдения допълнително валидират нуждата от въвеждането на интерактивна дигитална платформа за подкрепа на клиничното решение, каквато е разработеното в рамките на настоящия дисертационен труд приложение. 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“. Целта на този прототип беше да оцени приложимостта и ефективността на персонализирано, уеб-базирано решение за бърз и структуриран достъп до терапевтични препоръки, съобразени с локалните политики и конкретните характеристики на пациента.

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. По този начин се създаде подход, персонализиращ стандартизираната практика спрямо индивидуалните характеристики на пациента.

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. Общият брой регистрирани използвания на приложението беше 18, като реалният брой употреби вероятно е по-висок, предвид необходимостта от активна регистрация чрез бутон „изпращане“, което не винаги е било извършено от потребителите. 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.

Въпреки това, по време на индивидуалните интервюта бяха идентифицирани някои практически предизвикателства, свързани не със самата платформа, а с външни организационни фактори – най-вече наличността на препоръчания антибиотик (в случая –

цефазолин). Това подчерта необходимостта от координирано взаимодействие между софтуерната логика и болничната аптека, с цел пълно прилагане на препоръките и постигане на желаните резултати в реална клинична среда. Допълнително, някои от участващите лекари предложиха по-фино адаптиране на алгоритмите спрямо особености на хирургичната интервенция – например тип хирургичен достъп, замърсеност на полето, предшестващо антибиотично лечение и др. Тези предложения бяха детайлно анализирани и послужиха като основа за усъвършенстване на логиката в окончателната версия на приложението Amiga<sup>®</sup>, включително чрез разширяване на decision-tree логиката и въвеждане на нови, по-дълбоки нива на персонализация.

В заключение, проведеното обучение и пилотното използване на прототипа на софтуера Amiga<sup>®</sup> от хирургичния екип на Клиника по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна“ - ИСУЛ показаха висока степен на приемственост, функционална приложимост и потенциал за подобряване на клиничната практика, особено в контекста на оптимизиране на антибиотичната хирургична профилактика. Данните от тази фаза бяха ценен ресурс при изграждането на финалната версия на софтуерното приложение, като допринесоха за постигането на баланс между клинична релевантност, персонализация и технологична лекота на употреба.

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“. Извършените анализи и събрани данни относно провежданата оперативната активност в Първа клиника по хирургия, микробиологичните изолати, данните за резистентност и наличните антибиотици в болничната аптека в рамките на настоящия дисертационен труд подчертаха ключовата координираща и експертна роля на специалността Клинична фармакология и терапия при изграждането на съвременна, основана на доказателства болнична антибиотична политика.

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. Тази систематизация послужи като основа за дефиниране на хирургичните индикации, при които се прилага антибиотична профилактика или терапия, и създаде предпоставки за формулиране на персонализирани, клинично релевантни алгоритми. Освен това, анализът разкри както често срещани, така и по-редки хирургични сценарии, което допринесе за адекватното структуриране на логиката в софтуерното приложение и за по-добро адаптиране на антибиотичната политика спрямо реалната оперативна дейност на клиниката. В процеса на анализ на хирургичната дейност бе установено съществено предизвикателство, свързано с формата, стандартизацията и пълнотата на записаната информация в болничната информационна система. Липсата на унифицирана терминология, дублиране на описания и непоследователно кодиране на оперативните интервенции може значително да затруднят систематизацията и статистическата обработка на данните. С цел преодоляване на този проблем бе създадена нова оперативна класификация, структурирана според вида хирургична намеса и съответната клинична пътека, която позволява едновременно съвместимост с отчетната система на болницата и аналитична стойност за целите на антибиотичната политика. Това подобрене създаде основа за бъдещо интегриране на структурата с дигиталното приложение и осигурява по-висока проследимост и прецизност при оценка на оперативната активност.

- 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. Връзката между екипа по антибиотична политика и болничната аптека беше изградена на двупосочна основа – от една страна, данните за наличности гарантираха, че препоръките в дигиталния инструмент са изпълними в реална среда, а от друга страна, посочените приоритетни антибиотични препарати дадоха възможност на болничната аптека да оптимизира доставките и да приоритизира поддържането на наличност на антибиотици от критично значение за клиничната практика. Този координиран подход е ключов за устойчивото прилагане на антибиотичната политика, тъй като изчерпването на даден антибиотик би могло да компрометира качеството на профилактиката и лечението, както и да доведе до отклонения от препоръчаните протоколи. Включването на болничната аптека като активен участник в процеса осигури необходимата синхронизация между клиничната препоръка и логистичната реалност, което е съществено условие за успешна антибиотична стратегия на болнично ниво.
- Изготвяне на актуализирани локални ръководни принципи за антибиотична хирургична профилактика, съобразени с локалната епидемиологична обстановка, профила на извършваните хирургични интервенции и международните ръководства. По този начин ръководните принципи осигуряват едновременно научна обоснованост и клинична приложимост, допринасят за унифициране на поведението между отделните екипи и минимизират риска от неефективна или ненужна антибиотична профилактика. Тяхната яснота, адаптивност и логическа структура улесняват интегрирането им в клиничната практика и в следствие – в разработката на софтуерния алгоритъм.
- 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 антимицробната политика не може да бъде ефективна без активното участие и ангажираност на всички звена в лечебното заведение.

Всички изброени дейности, извършени в УМБАЛ „Георги Странски“, изиграха ключова роля за разработването на иновативно дигитално приложение за управление на болничната антибиотична политика Amira<sup>®</sup>, което да осигурява подкрепа на клиничното решение в реално време, повишена проследимост на терапевтичните действия и по-добър контрол върху употребата на антибактериални средства на ниво лечебно заведение.

Разработеното в хода на дисертационния труд веб-базирано приложение Amira<sup>®</sup> 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. Всеки потребител има персонализиран достъп, базиран на неговата функция и лечебно заведение, като са осигурени и профили с роля „отделение“, които улесняват практическата работа при смяна на екипите и позволяват споделена отговорност между колеги с цел проследимост, сигурност и оперативна ефективност в ежедневната клинична дейност.

Внедреният инструмент за електронни системни известия чрез електронна поща (email notifications) подпомага информираността и комуникацията с лекарите при промени в алгоритмите, поява на нови данни за резистентност или налични годишни отчети за антибиотична употреба. 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 всеки път на ръка.

Информационният модул (Information tool) на приложението предлага интегриран достъп до три ключови компонента: 1) локални данни за бактериална етиология и антимицробна 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<sup>®</sup>. 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. Това го прави единствен по рода си софтуерен инструмент с потенциал за адаптиране и въвеждане в различни болнични структури на национално и международно ниво.

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. Възможността за търсене и филтриране по ИЗ номер, диагноза, антибиотик и персонализиране на изгледа на пациентския списък улесняват работния процес на лекарите. Функцията за архивиране на приключили случаи с последващо запамяване на информацията позволява проследимост на предходна терапията с АБС при ре-хоспитализация и включването ѝ като фактор в терапевтичното

решение. Възможността за споделен достъп до пациенти в рамките на едно клинично звено гарантира приемственост и прозрачност в проследяването, особено при смяна на дежурства. Така модулът подпомага не само рационалната антибиотична употреба, но и повишава координацията в между екипите и безопасността на пациентите.

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 и улеснява поддръжката на логиката. Допълнително, възможността за сравнение между различни версии на алгоритмите гарантира проследимост и контрол върху процеса на актуализация.

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.

Разработката на дигиталното приложение Amira® се осъществи като пряк отговор на установените при литературната справка, проучването сред български болници и одити в хирургични отделения дефицити в рационалното приложение 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.

Резултатите от дисертационния труд потвърждават редица изводи от научни публикации от последните години, че дигитализацията на антибиотичната политика чрез системи за клинична подкрепа може да подобри съответствието с ръководствата за лечение и профилактика на бактериални инфекции и да намали ненужната антибиотична употреба – моля, прочети отново внимателно това изречение (Howard et al., 2015; Barlam et al., 2016). Настоящият дисертационен труд допринася с разработването и внедряването на иновативно софтуерно решение, адаптирано към нуждите на българската болнична система, съобразено с локалната антимикробна лекарствена резистентност, наличните лекарствени продукти и утвърдените индикации за приложение на АБС.

Получените в хода на дисертационния труд резултати допълват международната научна база, като предоставят емпирични данни от българска болнична практика, демонстриращи бариерите пред рационалната антибиотична употреба, както и ефективността на дигиталните решения за преодоляването им. Освен това се предоставя цялостен модел за изграждане, внедряване и адаптиране на клинични алгоритми без нужда от IT-умения, което е особено значимо в контекста на ресурсно ограничени здравни системи.

Сред ограниченията на получените резултати следва да се посочи невъзможността за въвеждане на пълен контрол върху всички променливи при наблюдението на антибиотичната профилактика. Част от клиничните данни бяха непълни или фрагментирани. Анкетното проучване се базираше на доброволно участие на лекарите и вероятно не е напълно представително. Софтуерното решение, макар функционално, подлежи обстойно проследяване, адаптиране и последваща оптимизация. Въпреки това, получените положителни отзиви от клиничните и микробиологичните екипи показват висока му приложимост.

Следващи логични стъпки биха били провеждане на дългосрочно проследяване на клиничната и фармакоикономическа ефективност, както и на влиянието върху нивата на

АМР след внедряване на софтуера Amira® в клиничната практика на повече отделения с обективна оценка на ефекта върху честота на постоперативни раневи инфекции, клиничната ефективност при емпирично лечение на бактериални инфекции, съответствие и придържане към препоръките след тяхното дигитализиране от лекарите и ефекта върху разходите, свързани с антибиотичната терапия. Възможностите за свързване със съществуващите болнични системи, Националната здравноинформационна система (НЗИС) и колаборацията с Националния референтен център (НРЦ) по микробна лекарствена резистентност и антибиотична консумация с цел автоматично извличане на лабораторни и клинични данни са потенциал за бъдещо развитие.

Дисертационният труд имаше за цел да представи цялостен и новаторски модел за изграждане и дигитализация на болнична антибиотична политика. Включването на клиничните фармаколози като водещи експерти, създаването на технологична платформа и валидирането ѝ в реална клинична среда демонстрират практически приложим и устойчив подход за борбата с АМР. Създаденият софтуер като резултат на дисертационния труд отговаря на належащите нужди на здравната ни система и има потенциал както за национално, така и за интернационално приложение, благодарение на своята модулна структура, мултиезична поддръжка и възможност за интеграция с локални ръководни принципи и микробиологични 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.

Проектът получи международно признание както от европейски, така и от американски институции - през 2022 г. той беше удостоен с две награди на технологичния гигант Intel, които подчертават потенциала на приложението за интеграция на изкуствен интелект и машинно самообучение с цел повишаване на ефективността и безопасността на антибиотичната употреба, а през 2023 г. проектът беше отличен и с наградата „Проект на годината в Европа“ от Американската търговска камара в Европейския съюз (AmCham EU) и Junior Achievement Europe, което утвърди неговата приложимост и значимост в международен контекст. Тези награди подчертават иновативния и трансферабилен характер на решението, създадено в България, с потенциал за внедряване в глобален мащаб.

## **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 веб-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 Amira® 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 ИТ 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 Amira® 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.

## ЛИТЕРАТУРНА СПРАВКА

- [1] Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2018) Apr 10;115(15):E3463-E3470. doi: 10.1073/pnas.1717295115. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29581252; PMCID: PMC5899442.
- [2] Challenges and opportunities for incentivising antibiotic research and development in Europe, Anderson, Michael et al. *The Lancet Regional Health – Europe*, Volume 33, 100705.
- [3] Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci.* 2023 Jun 28;80:11387. doi: 10.3389/bjbs.2023.11387. PMID: 37448857; PMCID: PMC10336207.
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control 2023.
- [5] Emelie C Schuts, BSc Prof Marlies E J L Hulscher, PhD Prof Johan W Mouton, MD Cees M Verduin, MD James W T Cohen Stuart, MD Hans W P M Overdiek, PharmD et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis, Volume 16, Issue 7, (2016), Pages 847-856, ISSN 1473-3099, [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7).
- [6] ECDC Bulgaria country visit AMR. Stockholm: ECDC: (2018) DG(SANTE) 2018-6517 Final joint report in respect of a One Health country visit to Bulgaria from 15 October 2018 to 19 October 2018 to discuss policies relating to antimicrobial resistance.
- [7] Zay Ya K, Win PTN, Bielicki J, Lambiris M, Fink G. Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2023 Feb 1;6(2):e2253806. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.53806. PMID: 36757700; PMCID: PMC9912134.
- [8] Haas, L.F. (1999). Papyrus of Ebers and Smith. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67, pp.572–578. DOI: 10.1136/jnnp.67.4.572
- [9] Gelpi, A., Gilbertson, A. and Tucker, J.D. (2015). Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology. *Sexually Transmitted Infections*, 91, pp.68–69. DOI: 10.1136/sextrans-2014-051942
- [10] Otten, H. (1986). Domagk and the development of the sulphonamides. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 17(5), pp.689–690. DOI: 10.1093/jac/17.5.689
- [11] Fleming, A. (1929). On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *British Journal of Experimental Pathology*, 10(3), pp.226–236. (DOI не е наличен, тъй като е преддигитална публикация)
- [12] Brunel, J. (1951). Antibiosis from Pasteur to Fleming. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 6(3), pp.287–301. DOI: 10.1093/jhmas/VI.3.287

- [13] Waksman, S.A., Schatz, A. and Reynolds, D.M. (2010). Production of antibiotic substances by actinomycetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1213, pp.112–124. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05875.x
- [14] Katz, L. and Baltz, R.H. (2016). Natural product discovery: past, present, and future. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 43(2–3), pp.155–176. DOI: 10.1007/s10295-015-1723-5
- [15] Hutchings, M.I., Truman, A.W. and Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: Past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, pp.72–80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008
- [16] World Health Organization (2022). Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization. [Online] Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062701>
- [17] WHO (2023). Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report 2023. Geneva: World Health Organization.
- [18] O’Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance.
- [19] Cassini, A. et al. (2019). ‘Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis’, *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), pp. 56–66.
- [20] ДАНС (2025) ‘Доклад на Държавна агенция „Национална сигурност“ – 2024 г.’, одобрен от Министерски съвет, цитиран в 24 Часа, 26.04.2025 г.
- [21] Blair, J.M.A., Webber, M.A., Baylay, A.J., Ogbolu, D.O. and Piddock, L.J.V., 2015. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), pp.42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
- [22] Munita, J.M. and Arias, C.A., 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- [23] WHO, 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization.
- [24] New definitions of S, I and R from 2019. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. <https://www.eucast.org/newsiandr/>
- [25] Manson JM, Hancock LE, Gilmore MS. Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jul 6;107(27):12269–74. doi: 10.1073/pnas.1000139107].
- [26] Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat*. 2010 Dec;13(6):151–71. doi: 10.1016/j.drug.2010.08.003.

- [27] Bush K. The ABCD's of  $\beta$ -lactamase nomenclature. *J Infect Chemother*. 2013 Aug;19(4):549–59. doi: 10.1007/s10156-013-0640-7.
- [28] Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969–976. doi: 10.1128/AAC.01009-09.]
- [29] Pagès JM, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2008 Dec;6(12):893–903. doi: 10.1038/nrmicro1994
- [30] Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jul;56(1):20–51. doi: 10.1093/jac/dki171.
- [31] Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Dec;47(12):3675–81. doi: 10.1128/AAC.47.12.3675-3681.2003.]
- [32] Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. 2014 Mar 18;53(10):1565–74. doi: 10.1021/bi5000564.]
- [33] Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291; PMCID: PMC4888801.
- [34] Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jun;11(6):794-801. doi: 10.3201/eid1106.050167. PMID: 15963271; PMCID: PMC3367590.
- [35] Murray, C.J.L. 'Global burden of bacterial antimicrobial resistance, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Research on Antimicrobial Resistance (GRAM) project', *The Lancet*, 403(10420), pp. 1647–1672.
- [36] World Health Organization (WHO), 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
- [37] Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), United Nations Environment Programme (UNEP), World Health Organization (WHO) and World Organisation for Animal Health (WOAH), 2022. One Health Joint Plan of Action (2022–2026): working together for the health of humans, animals, plants and the environment. Rome: FAO. Available at: <https://www.fao.org/documents/card/en/c/cc2289en>
- [38] The White House (2015). National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. Washington, DC: Executive Office of the President of the United States. Available at: [https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/national\\_action\\_plan\\_for\\_combating\\_antibiotic-resistant\\_bacteria.pdf](https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf)
- [39] World Health Organization (2011). Jaipur Declaration on Antimicrobial Resistance. Regional Office for South-East Asia. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205348>

- [40] World Health Organization (WHO). (2019). WHO AWaRe Classification Database of Antibiotics for Evaluation and Monitoring of Use. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2019.01>
- [41] Klein, E.Y., Van Boeckel, T.P., Martinez, E.M. et al. (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(15), E3463–E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
- [42] O’Neill, J. (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance*. Available at: <https://amr-review.org>
- [43] World Health Organization (WHO), 2024. *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2023*. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/glass>
- [44] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2023. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2023 – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>
- [45] World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe, 2023. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023: 2021 data – CAESAR Annual Report*. Copenhagen: WHO Europe. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289059755>
- [46] World Health Organization (2024). *Global database for the tripartite antimicrobial resistance country self-assessment survey (TrACSS)*. Geneva: WHO. Available at: <https://amrcountryprogress.org/#/map-view>
- [47] World Health Organization Regional Office for Europe (2023). *Roadmap on antimicrobial resistance 2023–2030: Region of Europe*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289069050>
- [48] CDDEP (2024). *ResistanceMap – Mapping Antimicrobial Resistance and Antibiotic Use Worldwide*. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. Available at: <https://resistancemap.cddep.org>
- [49] Versporten, A. et al. (2018). The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS): A worldwide multicentre survey in 2015. *The Lancet Global Health*, 6(6), e619–e629. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30186-4)
- [50] ECDC (2024). *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2022–2023: preliminary results*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-2>
- [51] Министерство на здравеопазването, 2021. *Национална здравна стратегия 2030*. София: Министерство на здравеопазването на Република България.

[52] ПОСЕЩЕНИЕ НА ЕСДС В БЪЛГАРИЯ, АМР ЕСДС, СТОКХОЛМ, 2018 Г. DG(SANTE) 2018-6517 ОКОНЧАТЕЛЕН СЪВМЕСТЕН ДОКЛАД ЗА ПОСЕЩЕНИЕТО В БЪЛГАРИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ПЛАНА ЗА ДЕЙСТВИЕ „ЕДНО ЗДРАВЕ“, ПРОВЕДЕНО В БЪЛГАРИЯ МЕЖДУ 15 ОКТОМВРИ 2018 И 19 ОКТОМВРИ 2018 С ЦЕЛ ОБСЪЖДАНЕ НА ПОЛИТИКИ ВЪВ ВРЪЗКА С АНТИМИКРОБНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ

[53] World Health Organization (2017) WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Geneva: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

[54] Rice, L.B. (2008) ‘Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE’, *Journal of Infectious Diseases*, 197(8), pp. 1079–1081. doi:10.1086/533452.

[55] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2024. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2022 data. Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report-EARS-Net-2023.pdf>

[56] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2024) Annex 2. Country summary sheets - Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2022-2023. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/PPS-HAI-AMR-acute-care-europe-2022-2023>

[57] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2024) Country factsheet: Bulgaria. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/country-factsheet-bulgaria>

[58] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2024) *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2024*. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available at: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index\\_and\\_guidelines/guidelines/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/)

[59] European Centre for Disease Prevention and Control (2024) Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual data dashboard. Available at: [https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/AMC2\\_Dashboard/AMC2\\_Dashboard.html#eu-consumption-tab](https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/AMC2_Dashboard/AMC2_Dashboard.html#eu-consumption-tab)

[60] Cassini, A. (2019) ‘Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis’, *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), pp. 56–66. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4).

[61] Schuts, E.C., Hulscher, M.E., Mouton, J.W., Verduin, C.M., Stuart, J.W., Overdiek, H.W., Prins, J.M., and CDC Prevention Epicenters Program (2021) ‘CDC: Assessing the Appropriateness of Antibiotic Use

in U.S. Hospitals: A National Prevalence Survey', *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 70(10), pp. 370–376. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7010a1.htm>

[62] Schuts, E.C., Hulscher, M.E., Mouton, J.W., Verduin, C.M., Stuart, J.W.T.C., Overdiek, H.W.P.M., van der Linden, P.D., Natsch, S., Hertogh, C.M.P.M., Wolfs, T.F.W., Schouten, J.A., Kullberg, B.J. and Prins, J.M. (2016) 'Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis', *The Lancet Infectious Diseases*, 16(7), pp. 847–856. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7).

[63] ECDC (2024) Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report for 2023. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-annual-epidemiological-report-2023>

[64] ECDC (2019) *Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours on antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance in the EU/EEA*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/survey-healthcare-workers-knowledge-attitudes-and-behaviours-antibiotics>

[65] Petrov A, E. Gatchev, D.Damyantov, B.Koroukov, E.Kolev. Interdisciplinary Approach in Development and Implementation of Local Guideline for Surgical Antimicrobial prophylaxis: Experience of the University Hospital 'Tsaritsa Yoanna-ISUL', Sofia, Bulgaria. *Hospital Pharmacology-International Multidisciplinary Journal* (2014); 1 (1): 15- 21 (Online).

[66] Petrov A., E. Gatchev, B. Koroukov. Prophylactic use of antibacterial drugs in surgical practice. *Bulgarian Journal of Surgery* (2017); 83 (3): 100-105.

[67] Petrov A, E Gatchev. Prescribing Assessment: Are Final Year Medical Students Competent to Prescribe Antibiotics Rationally? *Hospital Pharmacology-International Multidisciplinary Journal* (2018); 5 (3): 673 – 679

[68] CDC (2019) *The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs: 2019*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>

[69] Ashiru-Oredope, D, Hopkins, S, Vasandani, S, Umoh, E, Oloyede, O, Nilsson, A, Kinsman, J, Elsert, L, Monnet, DL & #ECDCAntibioticSurvey Project Advisory Group 2021, 'Healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours with respect to antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance across 30 EU/EEA countries in 2019', *Eurosurveillance*, vol. 26, no. 12. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.12.1900633>

- [70] Barlam, T.F., Cosgrove, S.E., Abbo, L.M. et al. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(10), pp.e51–e77.
- [71] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services.
- [72] Davey, P., Marwick, C.A., Scott, C.L. et al. (2017). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD003543.
- [73] Hulscher, M.E., Prins, J.M., & Gyssens, I.C. (2010). Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(3), pp.167–175.
- [74] Pulcini, C., Binda, F., Lamkang, A.S. et al. (2019). Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(1), pp.20–25.
- [75] Разработване и въвеждане на локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика: клинични и фармакоикономически аспекти; д-р Андрей Петров. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“; Научна специалност: ФАРМАКОЛОГИЯ
- [76] European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Committee on infection control clinical guidelines on pre-operative decolonization and targeted prophylaxis in patients colonized by multidrugresistant Gram-positive bacteria before surgery Righi, Elda et al. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 30, Issue 12, 1537 – 1550
- [77] European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013.
- [78] Gilbert, D. N., Chambers, H. F., Saag, M. S., & Pavia, A. (2020). *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2020*. 50th edition. Antimicrobial Therapy, Inc.
- [79] Bratzler D. W, Dellinger E. P, Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2013; 70 (3): 195-283
- [80] South Australia. Department for Health and Wellbeing, author, issuing body. (2021). Surgical antimicrobial prophylaxis prescribing guideline Retrieved May 22, 2025, from <http://nla.gov.au/nla.obj-3021379963> [6] Francetić I et al. Iskra Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery – Croatian National Guideline. *Lijec Vjesn*. 2010; 132(7-8): 203-217.
- [81] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); NG125 Surgical site infections: prevention and treatment, 2020

- [82] Hsu, J., Abbara, S., Lipsitch, M. and Grad, Y.H., 2008. Use of antimicrobial resistance thresholds to inform empirical treatment in hospitals: a systematic review and recommendations. *Clinical Infectious Diseases*, [online] 46(8), pp.1131–1140.
- [83] Beckmann, N., Strowitzki, M.J., Balzer, F., Spies, C.D., Weber-Carstens, S., Wernecke, K.-D., Nachtigall, I. and Grensemann, J., 2022. Intraoperative Redosing of Surgical Antibiotic Prophylaxis Is Associated With a Lower Risk of Surgical Site Infection. *Annals of Surgery*, [online] 275(6), pp.1170–1176.
- [84] Joshi, A., Kale, S., Chandel, S. and Pal, D.K., 2015. Likert scale: Explored and explained. *British Journal of Applied Science & Technology*, 7(4), pp.396–403.
- [85] Beović, B., Doušak, M., Ferreira-Coimbra, J., Nadrah, K., Rubulotta, F. and Belliato, M., 2019. Antibiotic use in patients undergoing surgery: a multicentre point-prevalence study in 10 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(10), pp.2894–2900. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz263> [Accessed 29 May 2025].
- [86] ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2023. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – Annual report. [online] Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publicationsdata/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022> [Accessed 29 May 2025]