



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“- ВАРНА

ФАКУЛТЕТ ПО ФАРМАЦИЯ

КАТЕДРА ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ И
ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Пламен Стефков Бекяров

ПРОУЧВАНЕ НА БОЛНИЧНАТА УПОТРЕБА НА
ПРОТИВОМИКРОБНИ ЛЕКАРСТВА, ПРЕДНАЗНАЧЕНИ
ЗА ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АКУШЕРО-
ГИНЕКОЛОГИЧНИ ИНФЕКЦИИ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за придобиване
на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.3. Фармация

Научна специалност: Фармакология

/вкл. фармакокинетика и химиотерапия/

Научни ръководители:

доц. Силвия Георгиева Михайлова, д.х.

проф. д-р Мариета Петрова Георгиева, д.м.

Варна, 2025

Дисертационният труд е обсъден на разширен катедрен съвет на Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет „Фармация“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, състоял се на 15.07.2025 г. и е насочен за публична защита пред научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Проф. Калоян Добринов Георгиев, д.ф.н.
2. Доц. Надежда Руменова Хвърчанова (Къркеселян), д.ф.

Външни членове:

Проф. д-р Ирина Николова Николова, д.м.

Проф. Валентина Боянова Петкова – Димитрова, д.ф.н.

Проф. Крум Стефанов Кафеджийски, д.ф.

Резервни членове:

1. Доц. Мая Петрова Радева-Илиева, д.ф.
2. Проф. Юлиан Тенчев Войников д.ф.

Дисертационният труд съдържа общо 138 страници, онагледен е с 35 фигури и 25 таблици. Библиографската справка включва 234 източника. Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата не съответства на тази от дисертационния труд.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 24.09.2025 г. от 10.30 ч. в електронна среда чрез платформата Webex.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

"Може да настъпи време, когато пеницилинът ще се продава свободно в магазините. Тогава ще възникне опасността невежият човек да приеме недостатъчна доза и излагайки своите микроби на недостатъчни количества от лекарството, да ги направи резистентни."
Александър Флеминг, 1945

Искам да изкажа сърдечни благодарности и признателност към научните си ръководители доц. Силвия Михайлова и проф.

Мариета Георгиева за професионалното им отношение, безрезервната подкрепа и споделения опит при изготвянето на този дисертационен труд!

Благодаря на проф. Антоанета Цветкова и проф. Емил Ковачев за това, че повярваха в мен, за безрезервната им подкрепа и радушно отношение!

Благодаря и на колегите си от УС „Помощник-фармацевт“ и СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ за помощта, подкрепата и разбирателството!

Не на последно място искам да изкажа огромната си благодарност и към моето семейство и приятели.

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	8
II. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	10
III. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ	15
1. Систематизиране на първични данни за антибиотичната употреба в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ за периода 2012-2023 год.	15
2. Анализ на използваните антибиотици според Access, Watch и Reserve групите на WHO AWaRe класификацията. 36	
3. Анализ на тенденциите в болничната употреба на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна за периода 2012–2023 год., измерена в DDD/100 леглодни	38
4. Ретроспективен анализ на употребата на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна	43
4.1. Ретроспективен анализ на употребата на антибиотици по групи и отделения.....	43
4.2. Моделиране тенденцията на развитие на общата употреба на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов “– Варна за периода 2012-2023 год.....	58
5. Проспективен анализ на болничната употреба на основни групи антибиотици в различни отделения на СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна за периода 2024– 2026 год., на база статистически значими модели.....	66
IV. ИЗВОДИ	80
V. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	82

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

MRSA	метицилин-резистентни <i>S.aureus</i>
VRE	ванкомицин-резистентни ентерококи
VRSA	ванкомицин-резистентни <i>S.aureus</i>
СЗО	Световната здравна организация
ВБИ	вътреболнични инфекции
RSV	Respiratory syncytial virus
BPPL	bacterial priority pathogens list
ХИВ	човешкият имунодефицитен вирус
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , и <i>Enterobacter spp.</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
AMP	антимикробна резистентност
ЕС/ЕИП	Европейски съюз/Европейско икономическо пространство
СПИН	синдром на придобита имунна недостатъчност
PBP	пеницилин-свързващи протеини
АТФ	аденозинтрифосфат
ДНК	дезоксирибонуклеинова киселина
тРНК	транспортна рибонуклеинова киселина
иРНК	информационна рибонуклеинова киселина
pРНК	рибозомна рибонуклеинова киселина
HA-MRSA	hospital-acquired MRSA
CA-MRSA	community-associated MRSA
LA-MRSA	livestock-associated MRSA
AME	аминогликозид-модифициращ ензим
RND	resistance–nodulation–division

MIC	минимална инхибираща концентрация
VAP	Ventilator-associated pneumonia
ESBL	широкоспектърните β -лактамази
XP	хетерорезистентност
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
QS	Quorum sensing
TLC	тънкослойна хроматография
HPLC	високоефективна течна хроматография
AMS	Antimicrobial stewardship/Управление на антибиотичната употреба
SSI	инфекции на хирургичното място
PO	Родилно отделение
ГО	Отделение „Гинекология“ (Гинекологично отделение)
ОАИЛ	Отделение по анестезиология за интензивно лечение
ПБ	Отделение „Патология на бременността“ (Патологична бременност)
AHL	N-ацил хомосерин лактони

ВЪВЕДЕНИЕ

Лечението на бактериални инфекции, предизвикани от резистентни патогени, е едно от най-големите предизвикателства пред съвременната медицина, като в Европа всяка година те са причина за около 35 000 смъртни случая. Световната здравна организация предвижда, че през 2050 год. антимикробната лекарствена резистентност ще коства живота на над 10 милиона души по целия свят.

Развитието на резистентни щамове може да е следствие от различни фактори, като най-често срещаните са наличието на вродена или придобита резистентност, хоризонтален генен трансфер, формиране на биофилми, кръстосана резистентност и хетерорезистентност.

Допълнително, нерационалната употреба на антибиотици – както в амбулаторната, така и в болничната помощ, ускорява процеса на селекция и разпространение на резистентни микроорганизми. Тя включва приложение на антибиотици при липса на обоснована медицинска индикация, неподходящ антимикробен агент, неправилна дозировка или продължителност на терапията, самолечение без лекарски контрол и други.

Внедряването на програми за управление на антибиотичната употреба е механизъм, който може да бъде от ключово значение в борбата с антибиотичната резистентност. Системното наблюдение и анализ на антибиотичната консумация на локално, национално и международно ниво създават основа за оценка на съществуващите практики, идентифициране на проблемни зони и формулиране на ефективни стратегии за оптимизиране на антибиотичната терапия, включително ограничаване употребата на определени антибиотични групи.

I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел: Проучване и анализ на болничната употреба на противомикробни лекарства, предназначени за профилактика и лечение на акушеро-гинекологични инфекции в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна за период от 12 години.

Въз основа на целта се поставиха следните задачи:

1. Събиране и систематизиране на първични данни за антибиотичната употреба, за периода 2012 - 2023 год., в четири отделения (отделение по анестезиология и интензивно лечение(ОАИЛ), гинекологично отделение (ГО), родилно отделение (РО) и отделение „Патология на бременността” (ПБ)) в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна.

2. Да се анализира съотношението между групите Access, Watch и Reserve според WHO AWaRe класификацията в болничната практика и да се оцени степента на използване на антибиотици с повишен риск от развитие на антимикробна резистентност.

3. Да се анализират тенденциите в болничната употреба на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна за периода 2012 - 2023 год., измерена в DDD/100 леглодни.

4. Избор на статистически метод за обработка (динамичен анализ) и ниво на значимост ($\alpha=0,05$) и ретроспективен анализ на употребата на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна.

5. Анализ на тенденциите за антибиотична употреба в различните отделения (отделение по анестезиология и интензивно лечение, гинекологично отделение, родилно отделение и отделение „Патология на бременността”) в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“– Варна.

6. Проспективен анализ на болничната употреба на основни групи антибиотици в четирите отделения (отделение по анестезиология и интензивно лечение, гинекологично отделение, родилно отделение и отделение „Патология на бременността”) на СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна за периода 2024 - 2026 год., на база статистически значими модели.

II. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Събиране на данни

Изследването е проведено в специализирана болница по акушерство и гинекология и неонатология за активно лечение „Проф. д-р Димитър Стаматов“ – гр. Варна. Информацията е извлечена от пълната база данни за лекарствената употреба на лечебното заведение за периода 2012 год. – 2023 год. Тези данни включват употребата на антибиотици (интравенозни (*i.v.*) и орални (*per os*)) в четири отделения (ОАИЛ, ГО, РО ПБ) предписани на пациенти, настанени за лечение в болницата. Събраните данни са валидирани чрез ръчно проверяване за грешки.

Информацията за антибиотичната употреба в неонатологично отделение не е включена в настоящото проучване. Основната причина е, че дозировките на антибиотиците за новородените се различават от тези при възрастните. Те зависят от теглото, възрастта и клиничното състояние на новороденото, като дозите се коригират индивидуално. Това прави използването на стандартни дефинирани дневни дози (DDD), които са определени за възрастни, неточни за новородените, особено при сравнителен анализ.

Изчисляване на антибиотичната употреба

За изчисляване на употребата на антибиотици в различните отделения се взема предвид броят на леглодните в съответното отделение, докато общата употреба се изчислява въз основа на леглодните в болницата.

Използвахме класификационната система Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD), която е

международен стандарт за изчисляване на антибиотичната употреба в единна техническа единица - дефинирана дневна доза (DDD) на 100 леглодни.

$$\text{Антибиотична употреба} = \frac{\text{Общо количество използвани DDD}}{\text{Общо количество леглодни}} \times 100$$

Класификация на антибиотиците

Използваните антибиотици са групирани според тяхната химична класификация. Те са разделени на следните фармакологични групи: пеницилини, цефалоспорини, аминогликозиди, флуорохинолони, тетрациклини, нитроимидазоли и макролиди (Таблица 1).

Таблица 1. Класификация на използваните антибиотици, спрямо тяхната химична структура

β-ЛАКТАМНИ АНТИБИОТИЦИ						
Пеницилини	Цефалоспорини			Карбапенеми		
amoxicillin	cefazolin			imipenem		
ampicillin	ceftriaxone			meropenem		
ampicillin <i>per os</i>	cefuroxime					
ampicillin/sulbactam						
piperacillin						
ДРУГИ ГРУПИ АНТИБИОТИЦИ						
Аминогликозиди	Тетрациклини	Макролиди	Флуорохинолони	Линкозамиди	Гликопептиди	Нитроимидазолови производни
amikacin	doxycycline <i>per os</i>	azithromycin <i>per os</i>	ciprofloxacin <i>per os</i>	clindamycin	vancomycin	metronidazole
gentamycin			ciprofloxacin <i>i.v.</i>			

Статистическа обработка на данни

За статистическата обработка на данните е използван софтуерът IBM SPSS Statistics версия 19. Във всички анализи се извеждат следните статистически показатели: коефициенти на регресия (b_0 и b_1), коефициент на корелация (R), коефициент на детерминация (R^2), стандартна грешка на оценката, както и таблица за анализ на дисперсията (ANOVA).

Интерпретация на коефициент на корелация:

$0 < R < 0,3$ – слаба корелация

$0,3 < R < 0,5$ – умерена корелация

$0,5 < R < 0,7$ – значителна корелация

$0,7 < R < 0,9$ – висока корелация

$0,9 < R < 1$ – много висока корелация

Представените модели, които са използвани за анализа на данните, включват:

Линеен модел

$$Y = b_0 + b_1 \cdot t$$

Сложно-съставен модел:

$$Y = b_0 \cdot b_1^t$$

Логаритмичен модел

$$Y = b_0 + b_1 \cdot \ln(t)$$

S-образен модел:

$$Y = e^{(b_0 + (b_1/t))}$$

Инверсен модел

$$Y = b_0 + (b_1 / t)$$

Логистичен модел

$$Y = \ln(b_0) + \ln(b_1)^t$$

Квадратичен модел

$$Y = b_0 + b_1.t + b_2.t^2$$

Растежен модел

$$\ln(Y) = b_0 + b_1.t$$

Кубичен модел

$$Y = b_0 + b_1.t + b_2.t^2 + b_3.t^3$$

Експоненциален модел

$$\ln(Y) = \ln(b_0) + b_1.t$$

Степенен модел

$$Y = b_0.t^{b_1}$$

За всеки от тези модели е извършена оценка на коефициентите и са анализирани статистическите показатели с цел да се установи най-подходящият модел за представяне на данните. В допълнение, е извършен анализ на дисперсията (ANOVA), за да се оцени значимостта на регресионните модели.

III. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Проучването е проведено чрез ретроспективен и проспективен анализ на данни за антибиотична употреба. Ретроспективният анализ по отделения обхваща 12-годишен период преди началото на изследването (2012-2023 год.). Използваните данни са взети от аптечен софтуер „Гама Стор“, след получено разрешение от проф. д-р Е. Ковачев д.м.н. (Управител на СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“). Проспективният анализ е основан на база получените статистически значими математически модели.

1. Систематизиране на първични данни за антибиотичната употреба в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ за периода 2012-2023 год.

Първичните данни за антибиотичната употреба от четирите отделения са представени в таблици (Таблица 2-13), като всяка таблица съдържа информация за една календарна година. Всяка таблица е организирана по отделения и показва употребата на различни видове антибиотици в съответните отделения, като се разглеждат общите стойности за антибиотична употреба, представени в единна техническа единица - дефинирана дневна доза (DDD) на 100 леглодни (DDD/100 леглодни).

Таблица 2. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2012 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотична употреба за 2012 год. (DDD/100леглодни)					
Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0,1	0	0	0	0,05
amoxicillin	0	0	0	0	0
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin <i>per os</i>	6,24	1,37	0,2	4,38	4,89
ampicillin/sulbactam	0	0	0	0	0
azithromycin <i>per os</i>	0	0	0	0	0
cefazolin	0,8	3,33	21,81	0,33	3,93
ceftriaxone	1,1	13,92	32,33	2,23	7,65
cefuroxime	0,11	1,04	6,42	0	1,08
ciprofloxacin <i>per os</i>	0,01	8,88	0	0,06	1,48
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0	0,04	0	0	0,005
clindamycin	0,02	0,05	0	0	0,02
doxycycline <i>per os</i>	0	8,06	0	0,06	1,22
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,32	6,18	5,53	0,11	1,8

Антибиотична употреба за 2012 год. (DDD/100леглодни)					
Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0	0	0	0	0
metronidazole	0,7	8,07	12,52	0,06	3,2
piperacillin	0,02	0	0	0	0,01
vancomycin	0	0	0	0	0

Таблица 3. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2013 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотична употреба за 2013 год. (DDD/100леглодни)					
Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0	0,22	0	0,18	0,06
amoxicillin	0	0	0	0	0
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin per os	5,3	0,34	0	4,66	3,71
ampicillin/sulbactam	0,04	0	0,09	0	0,03
azithromycin per os	0	0	0	0	0

Антибиотична употреба за 2013 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
cefazolin	1,15	0,11	31,8	0,06	5,27
ceftriaxone	1,07	17,07	23,65	5,07	7,37
cefuroxime	0	0	0	0	0
ciprofloxacin <i>per os</i>	0,11	8,5	0,19	0,15	1,31
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0,004	0	0	0	0,002
clindamycin	0,05	0	0	0	0,03
doxycycline <i>per os</i>	0	5,62	0	0,18	0,83
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,53	5,98	5,82	0,06	2,02
imipenem	0,04	0	0	0,27	0,07
meropenem	0	0	0	0	0
metronidazole	0,81	7,19	10,29	0,12	2,99
piperacillin	0	0	0	0	0
vancomycin	0	0	0	0,06	0,01

Таблица 4. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2014 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0,04	0,02	0,04	0,03	0,03
amoxicillin	4,13	0,1	0	2,91	2,76
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin <i>per os</i>	0,9	0	0	0,58	0,59
ampicillin/sulbactam	0	0	0,01	0,02	0,005
azithromycin <i>per os</i>	0	0	0	0	0
cefazolin	0,44	0,05	25,6	0	3,78
ceftriaxone	2,11	17,48	35,5	3,85	9,23
cefuroxime	0	0	0	0,23	0,04
ciprofloxacin <i>per os</i>	0	5,81	0,12	0,03	0,17
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0,006	0	0	0	0,003
clindamycin	0,02	0	0	0	0,009
doxycycline <i>per os</i>	0	4,73	0	0,28	0,73
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,52	6,95	7,73	0,05	2,35

Антибиотична употреба за 2014 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
imipenem	0,03	0	0	0	0,01
meropenem	0	0	0	0	0
metronidazole	0,74	9,32	14,69	0,02	3,36
piperacillin	0	0	0	0	0
vancomycin	0,04	0	0,17	0	0,04

Таблица 5. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2015 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотична употреба за 2015 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0,21	0,21	0,1	0	0,16
amoxicillin	4,49	0,89	0,15	7,83	3,9
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin per os	0	0	0	0	0
ampicillin/sulbactam	0	0	0	0	0
azithromycin per os	0	0	0	0	0

Антибиотична употреба за 2015 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
cefazolin	0,16	0,16	20,72	0,02	3,3
ceftriaxone	2,71	21,06	52,76	3,35	13,15
cefuroxime	0	0	0	0	0
ciprofloxacin <i>per os</i>	0,19	10,96	0,04	0,18	1,71
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0	0	0	0	0
clindamycin	0	0	0	0	0
doxycycline <i>per os</i>	0	2,06	0	0,6	0,4
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,47	6,97	8,76	0,08	2,59
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0	0	0,04	0,11	0,03
metronidazole	0,78	10,82	22	0,04	5,4
piperacillin	0	0	0	0	0
vancomycin	0,06	0,56	0	0	0,11

Таблица 6. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2016 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0,06	0,22	0,17	0	0,09
amoxicillin	3,72	0,17	0	9,97	3,61
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin oral	0	0	0	0	0
ampicillin/sulbactam	0	0	0	0	0
azithromycin <i>per os</i>	0	0	0	0	0
cefazolin	0,52	0,06	24,44	0,03	4,21
ceftriaxone	2,18	12,85	41,56	4,15	10,32
cefuroxime	0	0	0	0	0
ciprofloxacin <i>per os</i>	0,07	13,95	0,04	0,23	2,06
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0,04	0	0	0	0,02
clindamycin	0	0	0	0	0
doxycycline <i>per os</i>	0	0,95	0	0	0,14
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,56	3,24	2,79	0,08	1,22

Антибиотична употреба за 2016 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0	0	0	0	0
metronidazole	0,24	6,4	20,41	0,03	4,43
piperacillin	0,05	0	0	0	0,02
vancomycin	0,05	0	0,08	0	0,04

Таблица 7. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2017 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотична употреба за 2017 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0	0	0	0	0
amoxicillin	3,76	0,81	0,1	5,96	3,05
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin per os	0	0	0	0	0
ampicillin/sulbactam	0	0	0	0	0
azithromycin per os	0	0	0	0	0

Антибиотична употреба за 2017 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
cefazolin	0,38	0,06	13,52	0	2,44
ceftriaxone	3,36	6,03	50,11	3,75	10,92
cefuroxime	0	0	0	0	0
ciprofloxacin <i>per os</i>	0	13,59	0	0,12	2,12
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0	0	0	0	0
clindamycin	0	0	0	0	0
doxycycline <i>per os</i>	0	2,14	0	0	0,33
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,48	2,09	0,65	0,03	0,69
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0	0	0	0	0
metronidazole	0,37	2,01	8,97	0	1,99
piperacillin	0	0	0	0	0
vancomycin	0	0	0	0	0

Таблица 8. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2018 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотична употреба за 2018 год. (DDD/100леглодни)					
Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0	0	0	0	0
amoxicillin	3,62	0,17	0	7,82	3,28
ampicillin	0	0	0	0,042	0,006
ampicillin <i>per os</i>	0	0	0	0	0
ampicillin/sulbactam	0	0	0	0	0
azithromycin <i>per os</i>	0	0	0	0	0
cefazolin	0,14	0,23	9,45	0	1,35
ceftriaxone	1,92	9,56	52,26	3,96	9,96
cefuroxime	0	0	0	0	0
ciprofloxacin <i>per os</i>	0	15,8	0	0,09	2,35
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0	0	0	0	0
clindamycin	0	0	0	0	0
doxycycline <i>per os</i>	0	0	0	0	0
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,2	1,28	0,98	0,13	0,45

Антибиотична употреба за 2018 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0	0	0	0	0
metronidazole	0,22	3,14	7,4	0	1,56
piperacillin	0	0	0	0	0
vancomycin	0,07	0	0	0	0,04

Таблица 9. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2019 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотична употреба за 2019 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0,06	0	0	0	0,034
amoxicillin	1,94	0,69	0	5,26	2,01
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin per os	0	0	0	0	0
ampicillin/sulbactam	0,04	0	0	0	0,02
azithromycin per os	0	0	0	0	0

Антибиотична употреба за 2019 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
cefazolin	0,59	4,29	42,37	0	5,56
ceftriaxone	1,79	7,94	40,02	2,83	7,06
cefuroxime	0	0	0	0	0
ciprofloxacin <i>per os</i>	0	11,79	0	0	2,08
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0,01	0	0	0	0,007
clindamycin	0	0	0	0	0
doxycycline <i>per os</i>	0	1,45	0	0	0,26
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,24	1,71	0,68	0,05	0,56
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0	0	0	0	0
metronidazole	0,53	4,57	13,21	0,19	2,53
piperacillin	0,03	0,2	0	0	0,05
vancomycin	0	0	0	0	0

Таблица 10. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2020 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0,1	0	0	0	0,006
amoxicillin	2,59	0,58	0	9,67	3,2
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin <i>per os</i>	0	0	0	0	0
ampicillin/sulbactam	0	0	0,01	0	0,002
azithromycin <i>per os</i>	0,12	0,08	1,08	0	0,2
cefazolin	1,55	1,19	78,26	0	9,69
ceftriaxone	2,58	14,31	29,66	5,68	7,76
cefuroxime	0	0	0	0	0
ciprofloxacin <i>per os</i>	0	22,98	0	0	3,3
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0	0	0	0	0
clindamycin	0	0	0	0	0
doxycycline <i>per os</i>	0	0	0	0	0
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,42	1,59	0,48	0,06	0,54

Антибиотична употреба за 2020 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0	0	0	0	0
metronidazole	0,88	4,87	17,07	0	3,09
piperacillin	0,02	0	0	0,3	0,05
vancomycin	0	0	0	0	0

Таблица 11. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2021 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотична употреба за 2021 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0	0,26	0,48	0	0,1
amoxicillin	1,58	0	0	8,15	2,18
ampicillin	0,04	0	0	0	0,02
ampicillin per os	0	0	0	0	0
ampicillin/sulbactam	0	0	0	0,05	0,007
azithromycin per os	0,58	38,4	1,18	1,25	6,57

Антибиотична употреба за 2021 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
cefazolin	1,76	1,71	88,45	0	11,32
ceftriaxone	5,46	13,3	28,8	8,22	9,75
cefuroxime	0	0	0	0	0
ciprofloxacin <i>per os</i>	0	3,54	0	0	0,55
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0	0	0	0	0
clindamycin	0	0	0	0	0
doxycycline <i>per os</i>	0,58	0	1,22	0	0,48
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,41	1,87	1,05	0,06	0,65
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0,04	0	0	0	0,02
metronidazole	1,34	4,45	22,03	0	3,96
piperacillin	0	0	0	0	0
vancomycin	0	0,25	0	0	0,04

Таблица 12. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2022 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0	0,05	0	0	0,007
amoxicillin	1,79	0,13	0	13,09	2,52
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin <i>per os</i>	0	0	0	0	0
ampicillin/sulbactam	0,01	0	0,2	0,02	0,03
azithromycin <i>per os</i>	0,68	5,7	5,4	2,5	2,24
cefazolin	1,11	1,61	88,41	0,03	10,71
ceftriaxone	5,7	14,42	32,15	8,53	10,36
cefuroxime	0	0	0	0	0
ciprofloxacin <i>per os</i>	0	23,1	0,37	0	3,47
ciprofloxacin <i>i.v.</i>	0	0	0	0	0
clindamycin	0	0	0	0	0
doxycycline <i>per os</i>	0,14	0,8	0,13	0	0,22
fluconazole	0	0,25	0,2	0	0,06
gentamycin	0,2	1,41	1,08	0,1	0,46

Антибиотична употреба за 2022 год. (DDD/100леглодни)					
Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0	0	0,07	0,19	0,04
metronidazole	1,08	4,58	20,24	1,26	3,78
piperacillin	0,07	0,06	0,25	0	0,07
vancomycin	0	0	0	0	0

Таблица 13. Систематизирани данни за антибиотичната употреба по отделения през 2023 год. (DDD/100 леглодни)

Антибиотична употреба за 2023 год. (DDD/100леглодни)					
Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
amikacin	0,06	0,28	0	0	0,07
amoxicillin	1,15	0,11	0	4,34	1,51
ampicillin	0	0	0	0	0
ampicillin <i>per os</i>	0	0	0	0	0
ampicillin/sulbactam	0,03	0,02	0,06	0,23	0,07
azithromycin <i>per os</i>	0	0	0	0	0

Антибиотична употреба за 2023 год. (DDD/100леглодни)

Антибиотик (INN)	Отделение				
	РО	ГО	ОАИЛ	ПБ	Обща
cefazolin	0,67	0,44	69,78	0,13	6,62
ceftriaxone	4,68	24,27	51,76	7,52	13,08
cefuroxime	0,06	0	7,3	0	0,78
ciprofloxacin per os	0,1	37,29	0,23	0,1	5,37
ciprofloxacin i.v.	0	0	0	0	0
clindamycin	0	0,07	0	0	0,01
doxycycline per os	0	0	0,02	0	0,002
fluconazole	0	0	0	0	0
gentamycin	0,31	2,31	0,59	0,12	0,59
imipenem	0	0	0	0	0
meropenem	0	0	0	0	0
metronidazole	0,85	8,9	21	0,92	4,05
piperacillin	0	0	0	0	0
vancomycin	0	0	0	0	0

След направения анализ на антибиотичната употреба в болницата се вижда, че най-често използваните антибиотици са цефалоспорините, особено в отделенията ОАИЛ и ГО. Флуорохинолоните също се използват широко в ГО, като се

забелязва увеличаване на употребата през годините. Metronidazole се използва значително в ОАИЛ и ГО, като също има тенденция към нарастване на неговата употреба. Аминогликозидите, макар и в по-малки количества, също намират приложение в различните звена. Едно от отделенията с най-висока употреба на антибиотици е ОАИЛ, където се използва най-голямо количество цефалоспорини и metronidazole. В ГО се наблюдава висока употреба на флуорохинолони, metronidazole и ceftriaxone. В отделение ПБ употребата на антибиотици е сравнително ниска, но се забелязва използването на орални пеницилини, също така и metronidazole. В РО употребата на антибиотици е сравнително по-ниска, но все пак се използват орални пеницилини и аминогликозиди. Основните тенденции, свързани с употребата на антибиотици, включват растяща употреба на цефалоспорини и флуорохинолони, особено в интензивните и хирургичните отделения. Ниска е употребата на карбапенеми (imipenem, meropenem), което може да се счита за добър знак за контролиране на антимикробната резистентност. Рязкото нарастване на употребата на azithromycin през 2021 год. е свързано с COVID-19 пандемията и включването му като първо средство на избор при доказана инфекция.

Таблица 14. Употреба на антибиотици (DDD/100 леглодни,%) в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна, според WHO AWaRe класификацията

Антибиотици	WHO AWaRe класификация	DDD/100 леглодни (общо) 2012-2023	DDD/100 леглодни % (общо) 2012-2023
cefazolin	Access	68,18	21.36
amoxicillin	Access	28,02	8.78
ceftriaxone	Watch	116,61	36.52
gentamycin	Access	13,92	4.36
ciprofloxacin	Watch	25,97	8.14
ciprofloxacin i.v.	Watch	0,04	0.01
doxycycline	Access	4,61	1.44
metronidazole	Access	40,34	12.64
ampicillin	Access	0,03	0.01
ampicillin per os	Access	9,19	2.88
amikacin	Access	0,61	0.19
piperacillin/tazobactam	Watch	0,2	0.06
ampicillin/sulbactam	Access	0,16	0.05
azithromycin	Watch	9,01	2.82
cefuroxime	Watch	1,90	0.60
meropenem	Watch	0,09	0.03
vancomycin	Watch	0,28	0.09
clindamycin	Access	0,07	0.02
imipenem	Watch	0,08	0.03

Анализът на данните за антибиотичната употреба (Таблица 14) за периода 2012–2023 год. показва, че най-използваният антибиотик е ceftriaxone (Watch група) с 116,61 DDD/100 леглодни, представляващ 36,52% от общата употреба. След него се нарежда cefazolin (Access група) с 68,18 DDD/100 леглодни и

дъл от 21,36%. Сред антибиотиците от категорията Access, значителна употреба се наблюдава при amoxicillin (28,02 DDD/100 леглодни, 8,78%) и metronidazole (40,34 DDD/100 леглодни, 12,64%). Gentamycin също има относително висока употреба – 13,92 DDD/100 леглодни (4,36%). Антибиотиците от категорията Watch освен ceftriaxone включват ciprofloxacin (25,97 DDD/100 леглодни, 8,14%), azithromycin (9,01 DDD/100 леглодни, 2,82%) и cefuroxime (1,90 DDD/100 леглодни, 0,60%). Употребата на карбапенеми (meropenem, imipenem) и гликопептиди (vancomycin) е значително по-ниска – под 0,1 DDD/100 леглодни.

Антибиотиците с най-ниска употреба са ampicillin (0,03 DDD/100 леглодни, 0,01%), piperacillin/tazobactam (0,2 DDD/100 леглодни, 0,06%) и clindamycin (0,07 DDD/100 леглодни, 0,02%).

2. Анализ на използваните антибиотици според Access, Watch и Reserve групите на WHO AWaRe класификацията.

Таблица 15. Използвани антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ - Варна от Access, Watch и Reserve групите на AWaRe класификацията – процентно разпределение

	Access (%)	Watch (%)	Reserve (%)
% на използваните антибиотици според класификацията на СЗО	51.70	48.30	0

Анализът от Таблица 15 на разпределението на антибиотичната употреба според класификацията WHO AWaRe показва, че 51,70% от използваните антибиотици спадат към

Access групата, докато 48,30% принадлежат към Watch групата. Не се отчита употреба на антибиотици от категория Reserve (0%).

Антибиотиците от Access групата са препоръчани от СЗО за широко приложение, поради доказаната им ефективност и по-нисък риск от развитие на антимикробна резистентност.

От друга страна, антибиотиците от категория Watch, които са свързани с по-висок риск от развитие на резистентност и се препоръчва да бъдат използвани с повишено внимание, заемат значителен дял от общата употреба (48,30%). Това съотношение показва, че почти половината от използваните антибиотици спадат към групата с по-строг контрол.

Липсата на употреба на антибиотици от категория Reserve (0%) може да се интерпретира като индикация, че тези лекарства, предназначени за лечение на мултирезистентни инфекции, не са били необходими в рамките на разглеждания период. Това може да означава ефективно управление на антибиотичната терапия или по-ниска честота на резистентни инфекции, които изискват лечение с резервни антибиотици.

Таблица 16. Употреба на антибиотици от Watch групата на AWaRe класификацията в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна (%), за 12 години

Антибиотик	WHO AWaRe класификация	Употреба в проценти (%)
ceftriaxone	Watch	75,66
ciprofloxacin per os	Watch	16,84
ciprofloxacin i.v.	Watch	0,03
azithromycin	Watch	5,84
piperacillin/tazobactam	Watch	0,13
vancomycin	Watch	0,18
meropenem	Watch	0,06

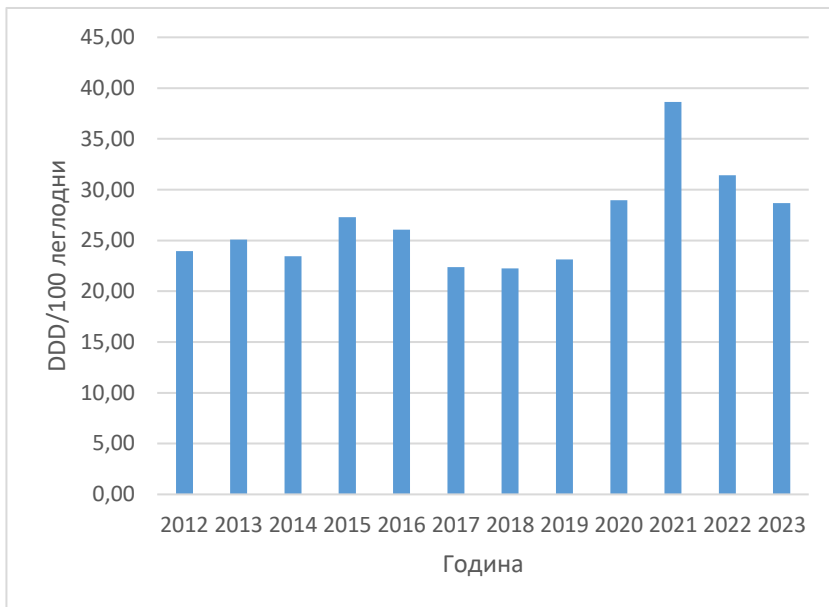
Антибиотик	WHO AWaRe класификация	Употреба в проценти (%)
cefuroxime	Watch	1,23
imipenem	Watch	0,05

Анализ на данните в Таблица 16 показва, че за разглеждания 12-годишен период, ceftriaxone има най-висок дял на употреба – 75,66%, което го прави най-често използвания антибиотик от Watch групата. След него се нарежда ciprofloxacin, който представлява 16,84% от общата употреба. Другите антибиотици имат значително по-ниски стойности – azithromycin (5,84%), cefuroxime (1,23%) и vancomycin (0,18%).

Антибиотиците, използвани в много малки количества, включват piperacillin/tazobactam (0,13%), meropenem (0,06%), imipenem (0,05%) и ciprofloxacin *i.v.* (0,03%). Ниската употреба на карбапенемите (meropenem, imipenem) и vancomycin показва ограничено използване на резервните антибиотици с широкоспектърно действие, което е индикация за контролирано приложение с цел намаляване на антимикробната резистентност.

3. Анализ на тенденциите в болничната употреба на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна за периода 2012–2023 год., измерена в DDD/100 леглодни

Данните във Фигура 1 представят обобщени резултати за общата болнична употреба в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна на антибиотици през периода 2012–2023 год., изразена в DDD/100 леглодни.



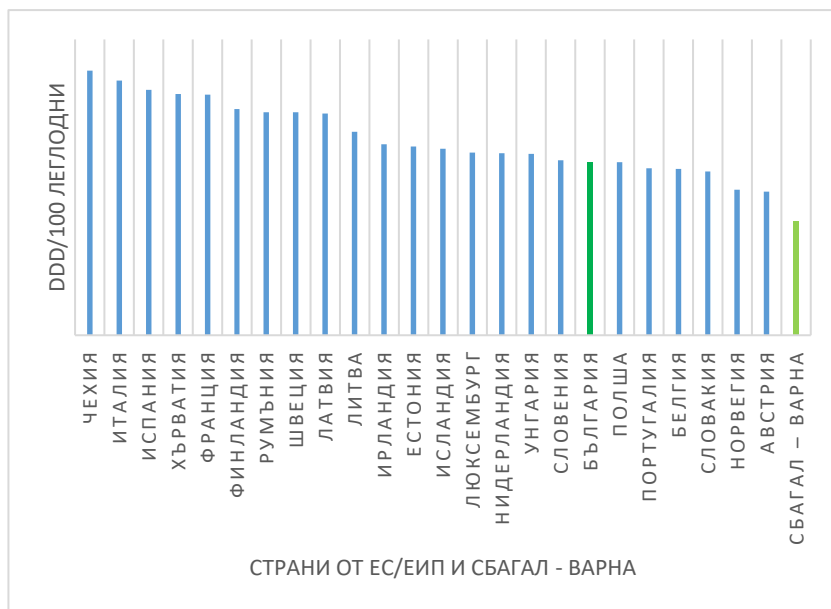
Фигура 1. Обобщени данни за антибиотична употреба в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна през периода 2012–2023 год.

Наблюдава се отчетлива динамика и ясно очертани колебания през наблюдавания 12-годишен период. В началото на периода, през 2012 год., общата антибиотична употреба е 23.95 DDD/100 леглодни, след което се наблюдава леко повишение до 25.10 DDD/100 през 2013 год., последвано от спад през 2014 год. (23.45 DDD/100). През 2015 и 2016 год. се отчита нарастване на потреблението, достигайки съответно 27.29 и 26.05 DDD/100, преди да започне постепенен спад в следващите две години – до най-ниската стойност от 22.25 DDD/100 леглодни през 2018 год. След 2018 год. тенденцията се обръща, като от 2019 год. се наблюдава стабилно увеличение, което достига своя връх през 2021 год. с регистриране на най-високата стойност за целия период – 38.65 DDD/100 леглодни. Това рязко увеличение съвпада с пиковата фаза на пандемията от COVID-19 в България, което

предполага възможна връзка между повишената антибиотична употреба и усложненията, свързани със SARS-CoV-2 вируса, както и с промени в клиничната практика, повишен брой хоспитализации и промяна в емпирична терапия при пациенти с неясна етиология на инфекцията. След 2021 год. се наблюдава спад, като през 2022 год. стойността намалява до 31.42 DDD/100 , а през 2023 год. – до 28.69 DDD/100 леглодни, което въпреки това е значително по-високо спрямо нивата преди пандемията.

Възходящият тренд в периода 2019–2021 год. и последващият му спад през 2022–2023 год. подчертават влиянието на външни фактори върху болничната антибиотична употреба, включително извънредни епидемични ситуации, промени в протоколите за лечение и евентуално по-засилен контрол в последващите години. Тези резултати поставят акцент върху необходимостта от устойчиви програми за мониторинг и управление на антибиотичната употреба в болничните условия, особено в контекста на глобалните здравни предизвикателства.

На база получените резултати от Таблици 8-19 и Фигура 1 направихме сравнителен анализ на болничната употреба на антибиотици през 2021 год. (най-висока отчетена консумация в СБАГАЛ) между СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна и 27 държави членки на ЕС/ЕИП.



Фигура 2. Сравнителен анализ на болничната употреба на антибиотици в страните от ЕС/ЕИП и СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна през 2021 год.

Фигура 2 илюстрира нивата на болнична употреба на антибиотици за 24 от 30 държави от ЕС/ЕИП, измерена в дефинирани дневни дози (DDD) на 100 леглодни за 2021 год., като включва и стойността, отчетена в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна. Данните разкриват значителни различия между отделните държави, вариращи от под 50 DDD/100 леглодни (Норвегия – 49,2; Австрия – 48,5) до стойности, надхвърлящи 85 DDD/100 леглодни (Чехия – 89,5; Италия – 86,1; Испания – 83,0).

СБАГАЛ – Варна се отличава с най-ниска регистрирана стойност – 38,65 DDD/100 леглодни, която е съществено под средното ниво за държавите от ЕС/ЕИП. Тази стойност е с близо 10 единици по-ниска дори от страните с най-ниска антибиотична консумация в Европа. На национално ниво наблюдаваната

стойност за употреба на антибиотици в лечебното заведение е значително по-ниска от тази за България (58,5 DDD/100 леглодни), което говори за ефективното прилагане на разработените в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна стратегии за рационална антибиотична употреба. Този резултат може да бъде разглеждан като положителен индикатор за антибиотичната политика, особено в условията на повишена обща антибиотична консумация по време на пандемията от COVID-19.

Един от факторите, допринасящи за отчетено по-ниско антибиотично потребление в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна, е свързан със специализирания ѝ профил като акушеро-гинекологично лечебно заведение, при което спектъра на лекуваните инфекции и необходимостта от широкоспектърна антимикробна терапия са ограничени в сравнение с многопрофилните болници.

Сравнителният анализ на антибиотичната употреба в България ясно показва, че изборът на показател за измерване за антибиотичната употреба има съществено значение за тълкуването на данните. В проучване от 2024 год. Rubinić et al. (230) измерват болничната употреба на антибиотици през периода 2017 до 2021 год. в държави от ЕС/ЕИП, чрез сравнение на различни показатели. Когато се използва DDD/100 леглодни, България е сред страните с най-ниска болнична антибиотична употреба в Европа през целия наблюдаван период. В контраст с това, когато се използва DDD/1,000 жители на ден (DDD per 1,000 inhabitants per day), България се нарежда на второ място сред всички изследвани от авторите държави.

От тук може да се направи заключение, че за да се получи по-пълна и обективна картина на реалната употреба на антибиотици, е необходимо двата метода да се използват

съвместно. Това позволява по-прецизен анализ и по-добро разбиране на моделите на антибиотична терапия.

4. Ретроспективен анализ на употребата на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна

4.1. Ретроспективен анализ на употребата на антибиотици по групи и отделения

Проведен е ретроспективен анализ за употребата на антибиотици (по групи) в четирите отделения (ГО, РО, ОАИЛ, ПБ) в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна. В Таблица 17 са представени само резултатите за установените статистически значими модели.

Таблица 17. Моделиране на тенденцията на употреба на антибиотици по групи и отделения в СБАГАЛ "Проф. д-р Д. Стаматов" – Варна за периода 2012 – 2023 год.

Група антибиотици	Отделение	R	R ²	SEE*	sig.	F	Модел
Пеницилини	РО	0,976	0,953	0,375	0,000	202,015	linear
	РО	0,826	0,682	1,154	0,006	9,643	quadratic
	ГО	0,805	0,649	3,452	0,032	4,924	cubic
	ОАИЛ	0,902	0,813	0,142	0,000	43,562	exponential
	ПБ	0,837	0,701	1,264	0,004	10,528	quadratic
Флуорохинолони	ГО	0,778	0,606	6,841	0,049	4,101	cubic
Тетрациклини	ГО	0,979	0,959	0,632	0,000	61,730	cubic

Група антибиотици	Отделение	R	R ²	SEE*	sig.	F	Модел
Нитроимидазолови производни	ГО	0,790	0,624	1,939	0,041	4,419	cubic
	ПБ	0,840	0,705	0,265	0,016	6,369	cubic
Линкозамиди	РО	0,784	0,615	0,011	0,014	7,191	quadratic
	ГО	0,782	0,612	0,017	0,046	4,210	cubic
Аминогликозиди	ГО	0,920	0,846	1,082	0,001	14,596	cubic
	ОАИЛ	0,803	0,644	0,685	0,002	18,107	exponential

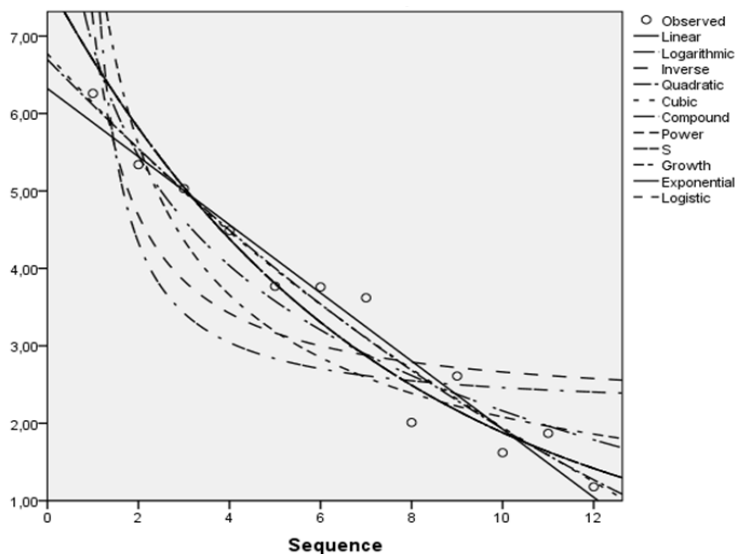
*Std. Error of the Estimate

В резултат на проведения статистически анализ се установи само един статистически значим модел, който описва употребата на пеницилини в РО (Фигура 3). Анализът показва, че съществува ясна и надеждна тенденция в динамиката на употреба на тази група антибиотици, която може да бъде описана чрез линеен регресионен модел. Полученият модел демонстрира силна статистическа връзка между времето и употребата на пеницилини в РО, като коефициентът на корелация е $R = 0,976$. Това свидетелства за много висока степен на линейна зависимост. Коефициентът на детерминация $R^2 = 0,953$ показва, че 95,3% от вариацията в употребата се обяснява с времеви фактор. Всички включени параметри в модела са статистически значими при ниво на значимост $p < 0,001$. Полученото регресионно уравнение е:

$$Y = -0,446 \cdot t + 6,398,$$

където Y представлява количеството употребени пеницилини, а t — времето, измерено в условни периоди. Отрицателният наклон на правата сочи към обратнопропорционална зависимост — с

всяка изминала единица време употребата на пеницилини намалява средно с 0,446 пункта. В заключение, в рамките на разглеждания период в РО се наблюдава статистически значимо и трайно намаление в употребата на пеницилини.



Фигура 3. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на пеницилини в РО

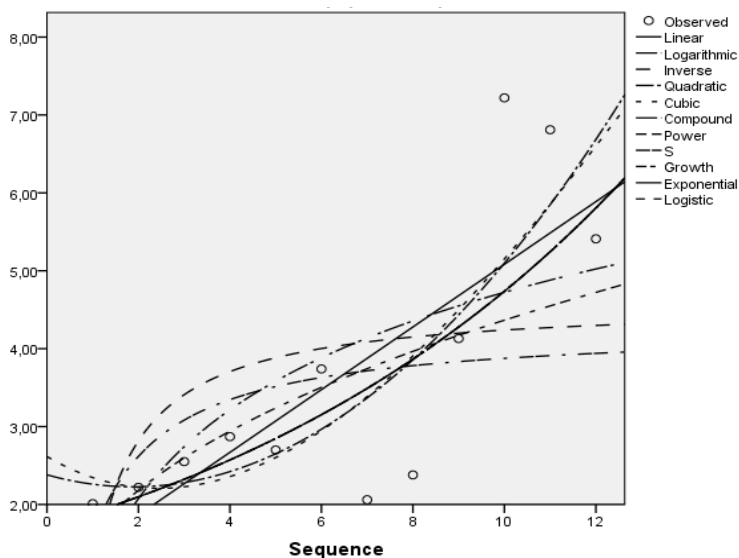
В хода на извършения статистически анализ бяха идентифицирани статистически значими модели за употребата на цефалоспорици във всички болнични отделения. Употребата на цефалоспорици в четирите отделения се описва с различен статистически модел, но всеки от тях показва нарастваща употреба.

В РО тенденцията в използването на антибиотици от тази група се описва най-точно чрез квадратичен регресионен модел, който показва най-висока стойност на коефициента на корелация

и най-ниска стойност на стандартната грешка (Фигура 4). Моделът е статистически значим ($p = 0,006$), което потвърждава надеждността на получените резултати. Регресионното уравнение, описващо динамиката на употребата на цефалоспорини във времето, е:

$$Y = 0,044 \cdot t^2 - 0,164 \cdot t + 2,38,$$

където Y представлява количеството употребени цефалоспорини, а t — времето в условни единици. Формата на уравнението показва нарастваща тенденция – след първоначално лек спад, употребата на цефалоспорини бележи устойчив ръст в по-късните периоди. Получените данни за изследвания времеви период показват, че в РО се наблюдава прогресивно увеличаване в употребата на цефалоспорини. Това е индикатор, който следва да бъде внимателно анализиран в контекста на антимикробната резистентност.

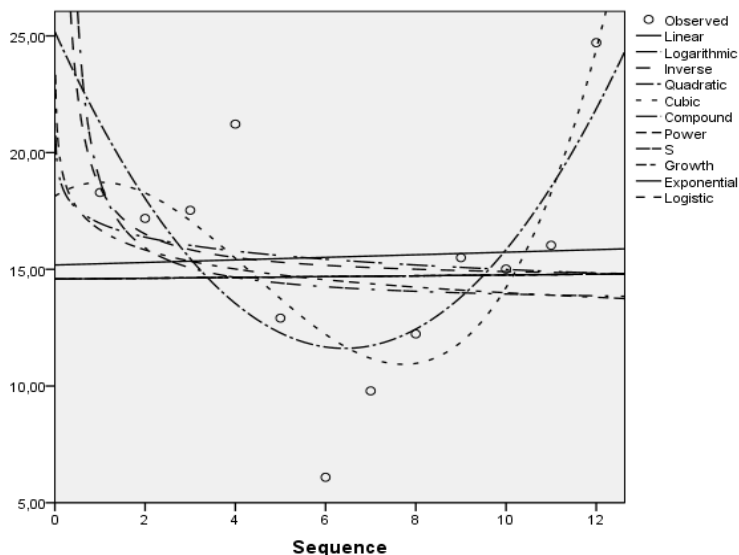


Фигура 4. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на цефалоспорини в РО

Анализът на употребата на цефалоспорини в ГО показва наличието на статистически значим модел, описващ тенденцията във времето (Фигура 5). Сред разгледаните модели, кубичният регресионен модел демонстрира най-висока стойност на коефициента на корелация и най-ниска стойност на грешката, което го определя като най-подходящ за описване на данните. Моделът е статистически значим при ниво на значимост $p = 0,032$, което потвърждава надеждността на получените зависимости. Моделът се описва със следното регресионно уравнение:

$$Y = 0,052 \cdot t^3 - 0,676 \cdot t^2 + 1,214 \cdot t + 18,135,$$

където Y обозначава количеството употребени цефалоспорини, а t — времето, изразено в условни периоди. Формата на уравнението предполага наличието на нелинейна и ускоряваща се тенденция, при която след първоначални колебания се наблюдава нарастваща употреба на цефалоспорини в ГО.

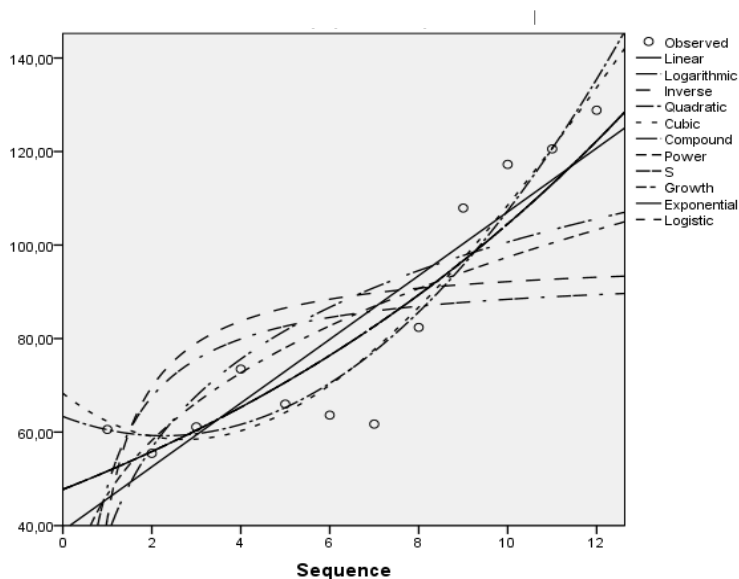


Фигура 5. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на цефалоспорини в ГО

Статистическият анализ на употребата на цефалоспорини в ОАИЛ показва, че експоненциалният регресионен модел най-точно описва тенденцията на потребление (Фигура 6). Той демонстрира най-висока стойност на коефициента на корелация ($R = 0,902$) и най-ниска грешка. Моделът е статистически значим при ниво на значимост $p < 0,000$, което показва висока надеждност на установената зависимост. Полученото регресионно уравнение е:

$$Y = 47,739 \cdot e^{(1,082 \cdot t)},$$

където Y обозначава количеството използвани цефалоспорини, а t — времето в условни единици. Функцията показва типична експоненциална динамика — с ускорено нарастване на потреблението във времето. Наблюдаваната експоненциална тенденция е индикатор за съществено увеличаване на употребата на цефалоспорини в критични звена като ОАИЛ.

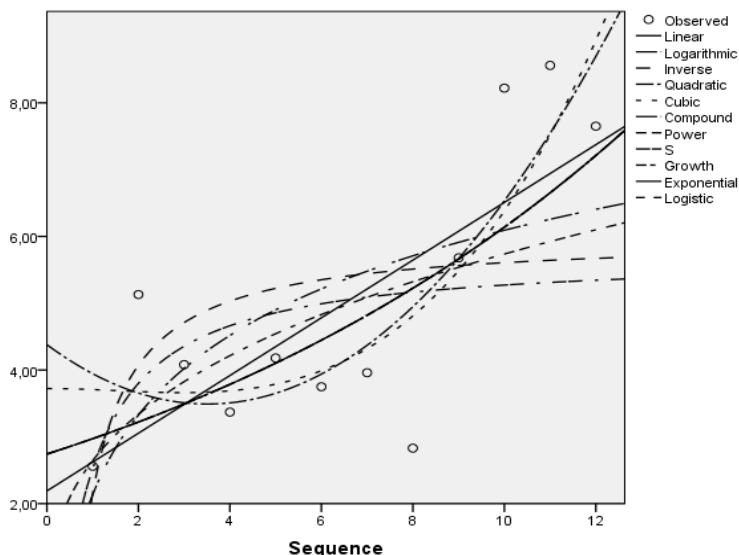


Фигура 6. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на цефалоспорини в ОАИЛ

В отделение ПБ тенденцията в употребата на антибиотици от групата на цефалоспорините се описва най-добре чрез квадратичен регресионен модел (Фигура 7). Избраният модел се отличава с висока стойност на коефициента на корелация ($R = 0,837$) и ниска стойност на грешката, което го прави статистически обоснован и приложим за интерпретация на данните. Моделът е статистически значим при ниво на значимост $p = 0,016$, което потвърждава неговата валидност. Уравнението, което описва модела е:

$$Y = 0,072 \cdot t^2 - 0,507 \cdot t + 4,38,$$

където Y представлява количеството използвани цефалоспорини, а t — времето. Моделът отразява нарастваща тенденция в употребата, като първоначално се наблюдава лек спад, последван от устойчиво повишение.

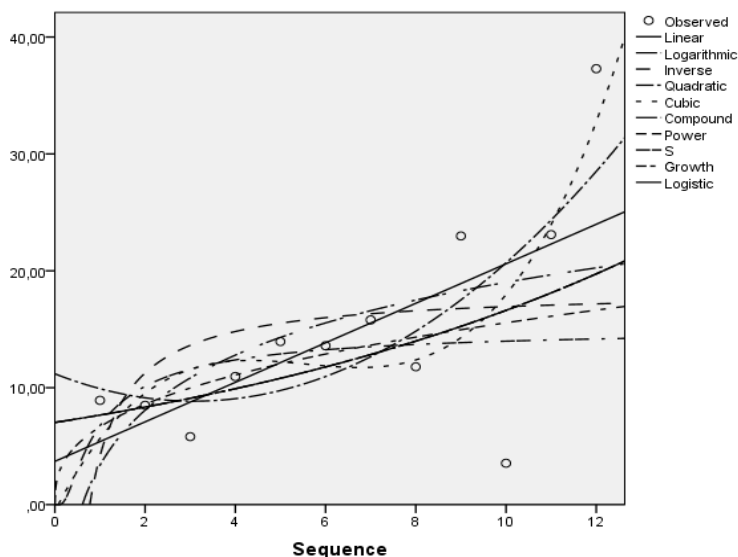


Фигура 7. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на цефалоспорини в отделение ПБ

По отношение употребата на антибиотици от групата на флуорохинолоните, проведения статистически анализ показва, че статистически значим модел за употреба е установен единствено в ГО. Тенденцията в тяхното потребление се описва най-добре чрез кубичен регресионен модел (Фигура 8), който демонстрира коефициент на корелация $R = 0,778$ и статистическа значимост ($p = 0,049$). Полученото регресионно уравнение е:

$$Y = 0,086 \cdot t^3 - 1,433 \cdot t^2 + 7,567 \cdot t - 0,567,$$

където Y представлява количеството използвани флуорохинолони, а t - времето. Уравнението отразява нарастваща тенденция в употребата на флуорохинолони в рамките на изследвания период.

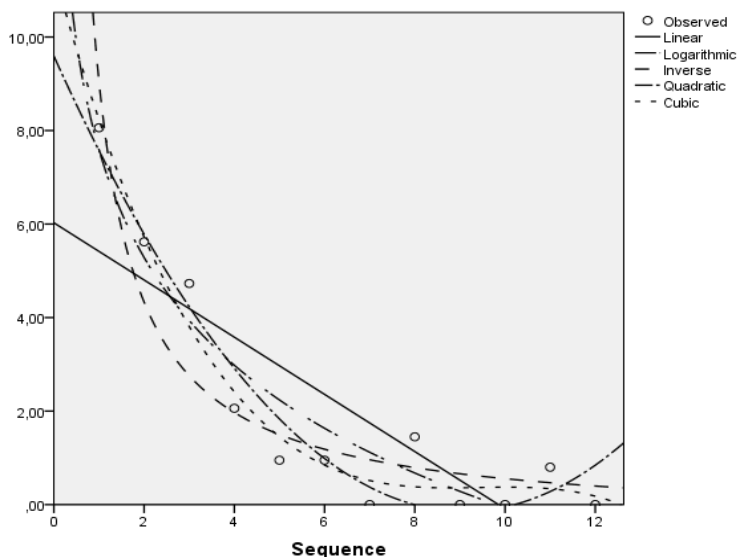


Фигура 8. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на флуорохинолони в ГО

За антибиотиците от групата на тетрациклините също е установен статистически значим модел само в ГО, като най-точното описание на данните е постигнато чрез кубичен регресионен модел (Фигура 9). Коефициентът на корелация е изключително висок ($R = 0,979$), а моделът е силно значим ($p < 0,000$). Регресионното уравнение на модела е:

$$Y = -0,013 \cdot t^3 + 0,379 \cdot t^2 - 3,554 \cdot t + 11,423,$$

където Y представлява количеството използвани тетрациклини, а t — времето, показвайки ясна тенденция към намаляване на употребата на тетрациклини през разглеждания период.



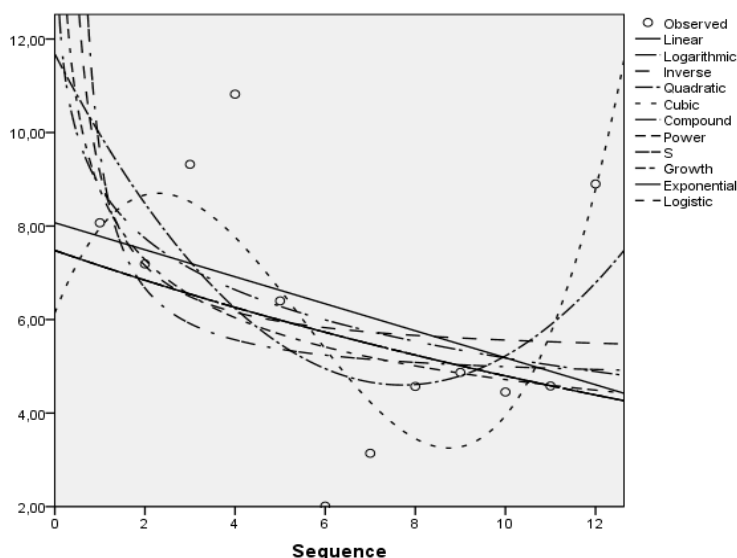
Фигура 9. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на тетрациклини в ГО

При проведения статистически анализ, статистически значим модел за употребата на нитроимидазолови производни е установен в ГО и отделение ПБ. Тяхната консумация се описва най-добре с кубичен модел.

В ГО кубичен регресионен модел описва най-точно употребата на нитроимидазаолови производни с коефициент на корелация $R = 0,79$ и добра статистическа значимост $p = 0,041$ (Фигура 10). Уравнението на модела е:

$$Y = 0,041 \cdot t^3 - 0,672 \cdot t^2 + 2,443 \cdot t + 6,143,$$

където Y представлява количеството използвани нитроимидазолови производни, а t — времето. Наблюдава се неравномерна, но слабо нарастваща тенденция в употребата.

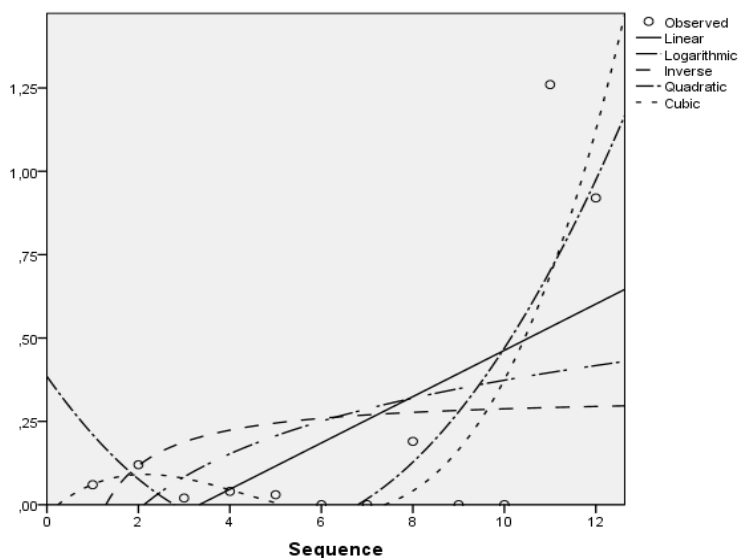


Фигура 10. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на нитроимидазолови производни в ГО

Кубичния модел, описващ динамиката в употребата на нитроимидазолови производни в отделение ПБ се характеризира с добър коефициент на корелация $R = 0,84$, което показва висока степен на съответствие между емпиричните данни и теоретичната функция (Фигура 11). Статистическата значимост на модела е потвърдена $p = 0,016$, което показва надеждност на направените изводи. Полученото регресионно уравнение е:

$$Y = 0,003 \cdot t^3 - 0,039 \cdot t^2 + 0,124 \cdot t - 0,028.$$

Формата на функцията отразява неравномерна, но възходяща тенденция в употребата на производните на нитроимидазола в рамките на анализирания времеви интервал. Наблюдава се лека нестабилност в началните периоди, но с ясно изразено повишение на стойностите към края на наблюдението.



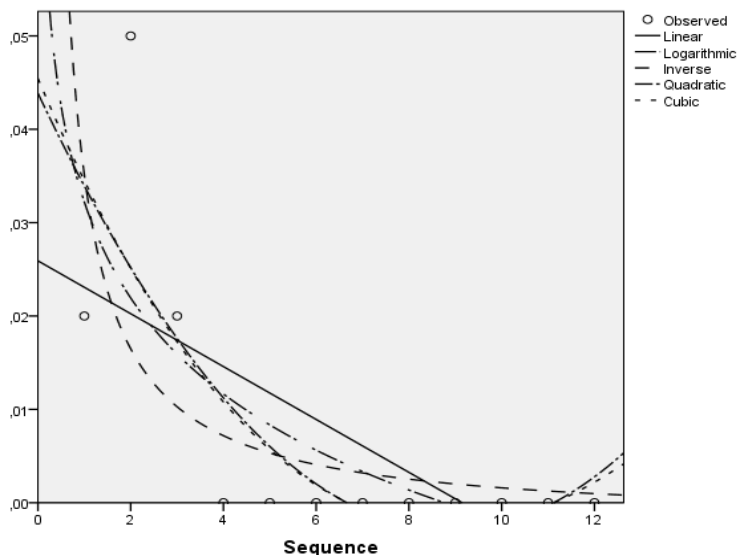
Фигура 11. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на нитроимидазолови производни в отделение ПБ

При проведения статистически анализ, статистически значими модели за употребата на линкозамиди са установени в РО и ГО. Важно да се отбележи е, че тази група антибиотици не е използвана изобщо в отделенията ОАИЛ и ПБ. Линкозамидите не се прилагат в отделението по патологична бременност, тъй като те попадат в рисковата категория В. Въпреки, че категоризирането на антибиотиците в буквените категории (А, В, С, D и X) не се използва от 2015 год. (231), то все още намира приложение в рутинната практика. Линкозамидите преминават през плацентарната бариера и тяхната употреба при бременни е ограничена. В ОАИЛ не се прилагат, тъй като не попадат като първо средство на избор в съвременните ръководства за антибиотична терапия в акушерството и гинекологията. Общата употреба на линкозамиди в лечебното заведение може да бъде представена със статистически значим модел.

В РО тенденцията в употребата на линкозамиди е най-добре описана чрез квадратичен регресионен модел (Фигура 12), който се отличава със статистически значим резултат $p = 0,014$ и коефициент на корелация $R = 0,784$. Този резултат показва умерено силна връзка между времето и използването на антибиотиците. Уравнението на установения модел е:

$$Y = 0,001 \cdot t^2 - 0,011 \cdot t + 0,044,$$

като графичната интерпретация на модела разкрива тенденция към намаляване на употребата на линкозамиди с времето, особено във втората половина на наблюдавания период.

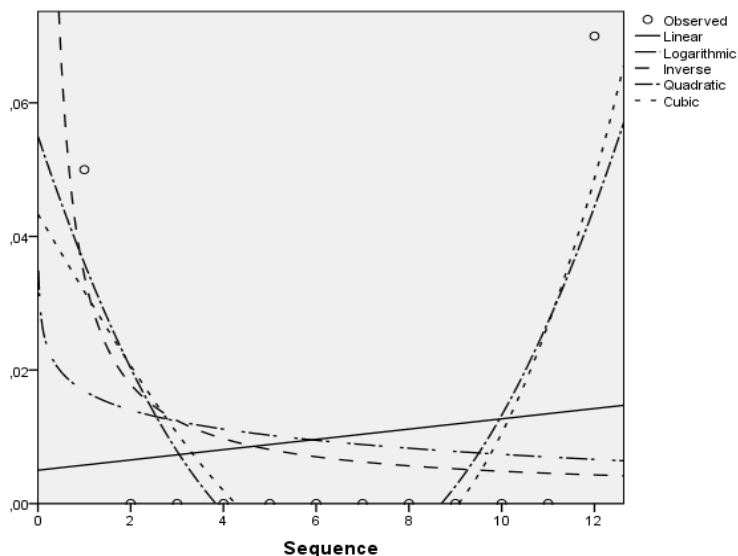


Фигура 12. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на линкозамиди в РО

В ГО моделът, който най-добре представя динамиката на употреба на линкозамиди, е кубичен (Фигура 13), с добър коефициент на корелация $R = 0,782$ и статистическа значимост $p = 0,046$. Това показва надеждността на установения модел. Регресионното уравнение има следния вид:

$$Y = 8,5 \cdot 10^{-5} \cdot t^3 - 1,83 \cdot 10^{-5} \cdot t^2 - 0,012 \cdot t + 0,043,$$

което отразява неравномерна, но умерено възходяща тенденция в употребата на линкозамиди в отделението.



Фигура 13. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на линкозамиди в ГО

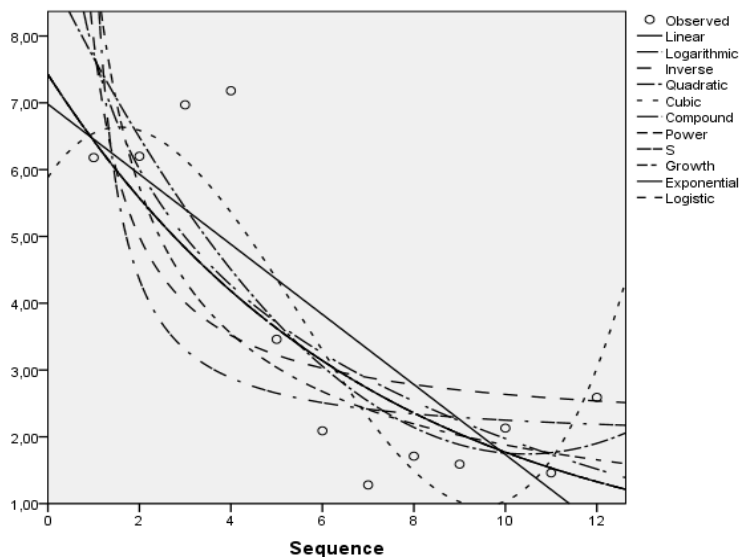
При проведения статистически анализ, статистически значими модели за употребата на аминогликозиди са установени в ГО и ОАИЛ.

Анализът на употребата на аминогликозиди в ГО показва, че най-добре описващият модел е кубичен, като той демонстрира висок коефициент на корелация $R = 0,92$ и статистическа значимост $p=0,001$ (Фигура 14). Тези стойности сочат за силна и достоверна връзка между времето и промените в потреблението на тази група антибиотици. Регресионното уравнение е:

$$Y = 0,023 \cdot t^3 - 0,378 \cdot t^2 + 1,017 \cdot t + 5,883,$$

което описва тенденция към намаляване на употребата на аминогликозиди в дългосрочен план. Възможно е това да е

резултат от промяна в антимикробната резистентност или заместване с други групи антибиотици.

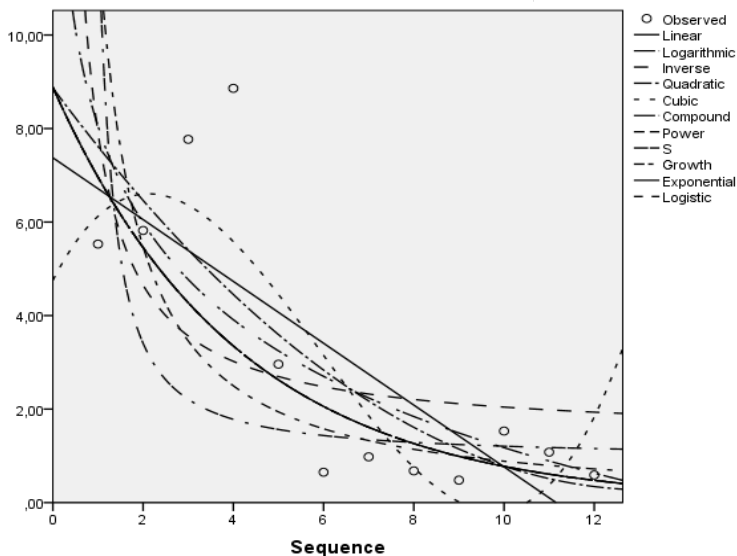


Фигура 14. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на аминогликозиди в ГО

В ОАИЛ експоненциалният модел е този, който най-добре описва тенденцията в използването на аминогликозиди (Фигура 15). Той се характеризира с коефициент на корелация $R = 0,803$ и висока статистическа значимост $p = 0,002$, което го прави надежден за интерпретация на динамиката на употребата. Уравнението на този модел е:

$$Y = 8,883 \cdot e^{(-0,244 \cdot t)},$$

което показва ясна и стабилна тенденция към намаляване на употребата на аминогликозиди в ОАИЛ.



Фигура 15. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи употреба на аминогликозиди в ОАИЛ

4.2. Моделиране тенденцията на развитие на общата употреба на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна за периода 2012-2023 год.

В тази точка са представени резултатите от моделиране тенденциите на развитие на общата употреба на антибиотици (по групи) (Таблица 18), без да се взема под внимание употребата по отделения, в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна.

Таблица 18. Тенденция на развитие на общата употреба на антибиотици в СБАГАЛ "Проф. д-р Д. Стаматов" - Варна за периода 2012-2023 год.

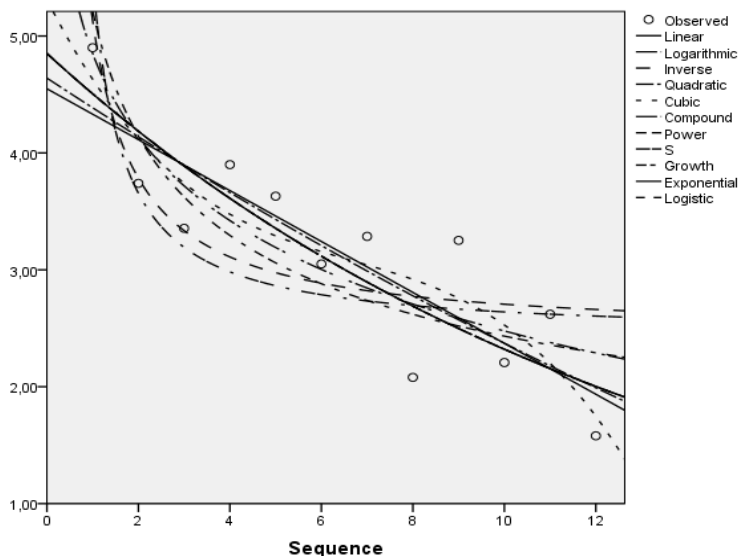
	R	R²	SEE*	sig.	F	Модел
Пеницилини	0,865	0,749	0,477	0,000	29,781	linear
Цефалоспорины	0,828	0,682	2,250	0,005	9,838	quadratic
Тетрациклини	0,934	0,872	0,161	0,001	18,198	cubic
Линкозамиди	0,873	0,762	0,005	0,002	14,409	quadratic
Аминогликозиди	0,818	0,669	0,407	0,001	20,170	exponential
Общо	0,685	0,469	0,698	0,148	2,359	cubic

* Std. Error of the Estimate

Резултатите от статистическия анализ показват, че линейният модел е най-подходящ за описване на тенденцията в общата употреба на пеницилини в лечебното заведение (Фигура 16). Полученият коефициент на корелация $R = 0,865$ показва силна линейна връзка между времето и количеството на използваните пеницилини, а коефициентът на детерминация $R^2 = 0,749$ означава, че 74,9% от вариацията в употребата може да се обясни с времето. Моделът е статистически значим $p < 0,001$, което свидетелства за надеждността на анализа. Регресионното уравнение е:

$$Y = -0,218 \cdot t + 4,549,$$

където t обозначава времеви период, а Y – прогнозната употреба на пеницилини. Отрицателният коефициент при t потвърждава, че с всяка изминала година употребата намалява средно с 0,218 единици, което показва ясна тенденция към понижено приложение на тази група антибиотици.

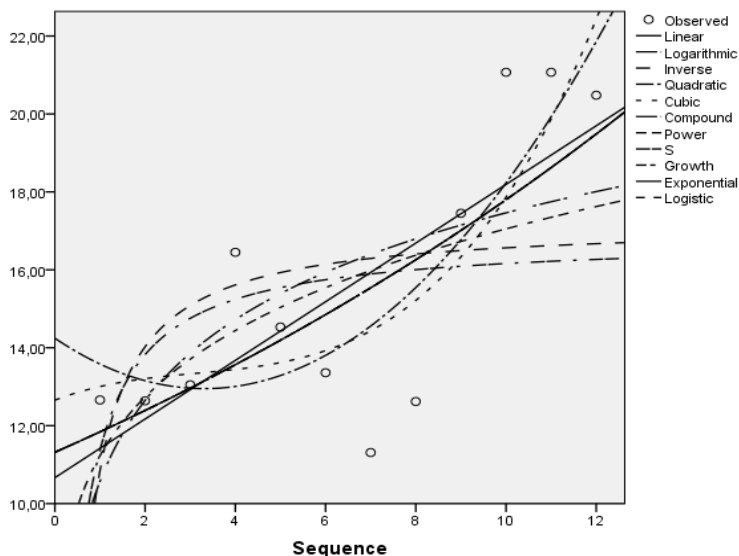


Фигура 16. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи общата употреба на пеницилини в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ - Варна

Анализът разкрива, че квадратичният модел най-точно описва тенденцията на обща употреба на цефалоспорини в лечебното заведение (Фигура 17). С коефициент на корелация $R = 0,828$ и ниска степен на грешка, моделът е статистически значим $p = 0,005$ и предлага надеждна представа за динамиката на потреблението. Регресионното уравнение е:

$$Y = 0,118 \cdot t^2 - 0,781 \cdot t + 14,245,$$

което описва нарастваща тенденция в употребата на цефалоспорини. Първоначалният спад, обусловен от отрицателния коефициент пред линейния член, бързо се компенсира от положителната квадратична компонента, което сочи към увеличаване на употребата с течение на времето.

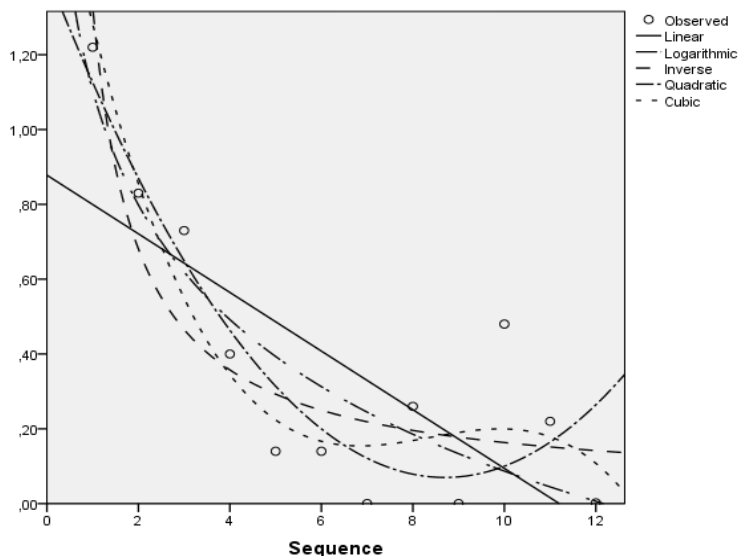


Фигура 17. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи общата употреба на цефалоспорини в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ - Варна

Тенденцията в общата употреба на тетрациклини в лечебното заведение е най-добре описана чрез кубичен модел, който показва изключително силна корелация с времето ($R = 0,934$) и висока статистическа значимост $p = 0,001$ (Фигура 18). Това свидетелства за силна, надеждна зависимост между времето и употребата на тези антибиотици. Уравнението на модела е:

$$Y = -0,003 \cdot t^3 + 0,079 \cdot t^2 - 0,644 \cdot t + 1,850,$$

което демонстрира ясно изразена тенденция към намаляване на употребата на тетрациклини, особено в по-късните периоди на проучването. Формата на уравнението предполага, че употребата първоначално може да е варирила, но цялостно тенденцията е към спад.



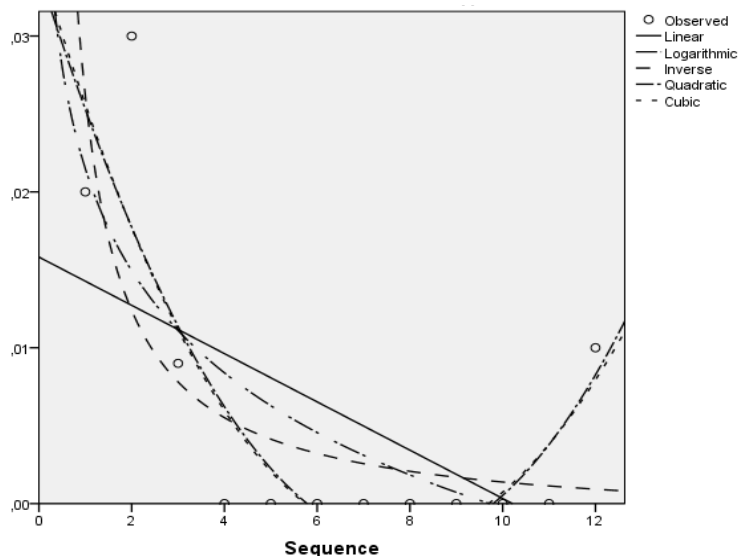
Фигура 18. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи общата употреба на тетрациклини в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ - Варна

Най-добре обясняваща динамиката на общата употреба на линкозамиди е квадратичната регресия, с коефициент на корелация $R = 0,873$ и статистическа значимост $p = 0,002$ (Фигура 19). Този модел предполага сигурна зависимост между промените във времето и използването на тази група антибиотици. Математически моделът се описва чрез уравнението:

$$Y = 0,001 \cdot t^2 - 0,009 \cdot t + 0,034,$$

което представя тенденция към постепенно намаляване на употребата. Макар квадратичният модел да включва положителна втора степен, доминиращата линейна компонента с отрицателен знак оказва влияние върху общата тенденция. Така

се наблюдава лек, но устойчив спад в приложението на линкозамиди в лечебното заведение.

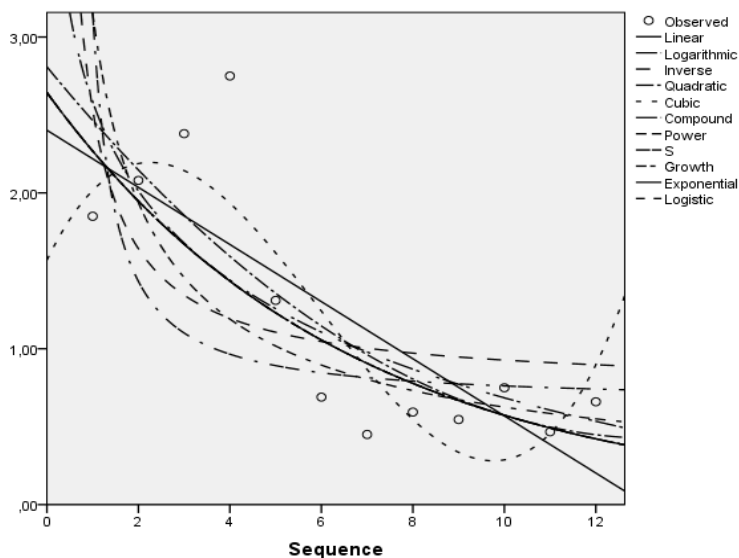


Фигура 19. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи общата употреба на линкозамиди в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ - Варна

За аминокликозидите най-добре описващ модел е експоненциалният, който демонстрира коефициент на корелация $R = 0,818$ и е статистически значим $p = 0,001$ (Фигура 20). Експоненциалната природа на модела позволява по-точна интерпретация при случаи на рязко намаляване на употребата. Уравнението на модела е:

$$Y = 2,644 \cdot e^{(-0,153 \cdot t)},$$

като ясно описва експоненциален спад в употребата на аминокликозиди с времето.



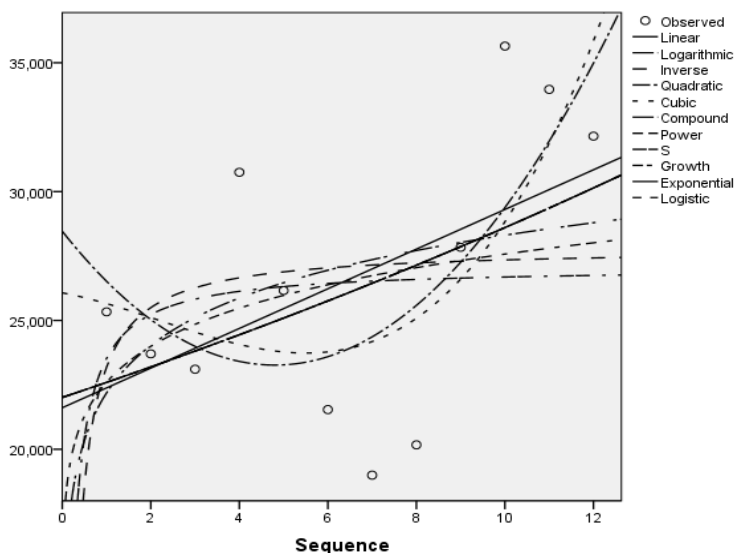
Фигура 20. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи общата употреба на аминогликозиди в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ - Варна

За да се анализира динамиката на общата употреба на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ - Варна за целия изследван период (2012 – 2023 год.), е приложено регресионно моделиране, като най-добро описание на тенденциите се постига с кубичния модел. Този модел се отличава с най-висок коефициент на корелация $R = 0,685$ спрямо останалите тествани алтернативи, което сочи към умерено силна зависимост между времето и потреблението на антибиотици. Уравнението на регресионния модел е:

$$Y = 0,018 \cdot t^3 - 0,116 \cdot t^2 - 0,318 \cdot t + 26,069,$$

където t представлява времевия период, а Y — прогнозното количество употребени антибиотици. Графичната форма на този

модел (Фигура 21) показва неравномерна тенденция, характеризираща се със спад в общата употреба до средата на периода, последван от ново увеличение в по-късните години. Въпреки сравнително добрия коефициент на корелация, е важно да се отбележи, че моделът не достига статистическа значимост, тъй като $p = 0,148$.



Фигура 21. Графично представяне на използваните статистически модели, описващи ОБЩАТА употреба на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ - Варна

Установената неравномерна тенденция в общата болнична употреба на противомикробни лекарства може да е в резултат на случайни флуктуации. Например ограниченото използване на определени групи антибиотици в разглежданите отделения (антимикотици, карбапенеми и гликопептиди) не дава възможност за диференцирани статистически анализ на тяхната

употреба, но стойностите от потреблението им се включват в общата болнична употреба.

Друг пример е употребата на макролиди (azithromycin), която се наблюдава от 2020 год. (Таблица 10). Най-високото потребление на azithromycin е отчетено през 2021 год. в ГО. Пандемията от COVID-19 е свързана с увеличение в употребата на azithromycin, особено по време на първите вълни на пандемията (232). Значителното намаляване на употребата на макролиди през 2022 год. е свързано с появата на нови изследвания и клинични данни, които показват ограничената им ефективност при лечението на COVID-19 (233). Данните от Таблица 13 показват, че макролидите почти не са били използвани през 2023 год., което съвпада с европейските и глобални тенденции.

Въпреки това, моделът предоставя полезна ориентируваща представа за възможни колебания в антибиотичната употреба в болницата и подчертава нуждата от по-продължително наблюдение или допълнителни анализи.

5. Проспективен анализ на болничната употреба на основни групи антибиотици в различни отделения на СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна за периода 2024–2026 год., на база статистически значими модели.

На основа статистически значимите модели е формирана прогноза за употреба на съответният вид антибиотик за следващите три години, на база последната отчетена стойност. Резултатите от прогнозите са представени в Таблица 19.

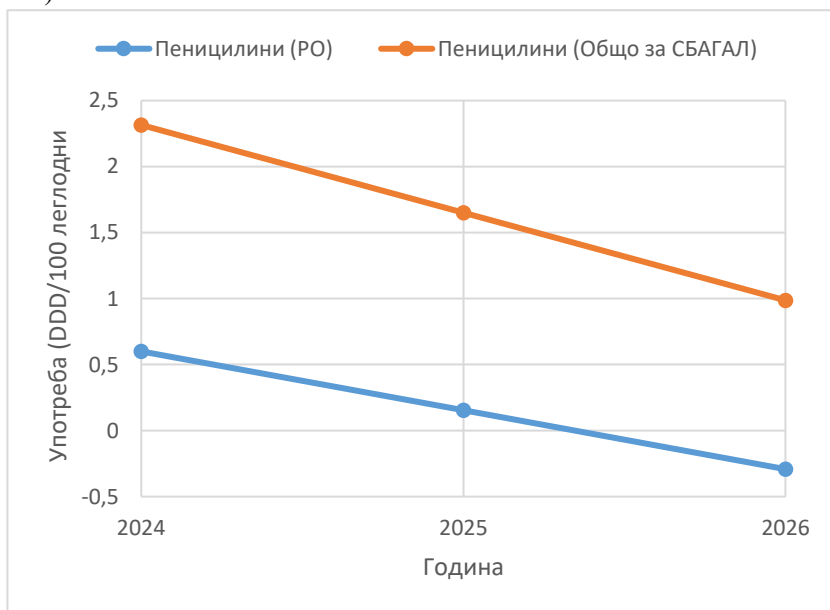
**Таблица 19. Прогнозни тенденции в употребата на
антибиотици (DDD/100 леглодни) за периода 2024–2026 год.**

Антибиотична група и място на употреба	2024	2025	2026
Пеницилини			
– Родилно отделение	0.600	0.154	-0.292
– Общо за СБАГАЛ	1.715	1.497	1.279
Цефалоспорини			
– Гинекологично отделение	33.917	45.323	59.745
– Родилно отделение	7.684	8.708	9.820
– Отделение по анестезиология и интензивно лечение	131.191	141.800	153.267
– Патологична бременност	10.357	11.794	13.375
– Общо за СБАГАЛ	24.034	26.439	29.080
Флуорохинолони			
– Гинекологично отделение	44.569	60.487	80.763
Тетрациклини			
– Гинекологично отделение	0.711	0.279	-0.487

Антибиотична група и място на употреба	2024	2025	2026
– Общо за СБАГАЛ	0.238	0.086	-0.160
Нитроимидазолови производни			
– Гинекологично отделение	14.411	21.137	29.963
– Патологична бременност	1.584	2.296	3.182
Линкозамиди			
– Родилно отделение	-0.006	-0.008	-0.009
– Гинекологично отделение	0.071	0.105	0.146
– Общо за СБАГАЛ	0.086	0.104	0.124
Амикогликозиди			
– Гинекологично отделение	5.753	9.145	13.713
– Отделение по анестезиология и интензивно лечение	0.376	0.295	0.231
– Общо за СБАГАЛ	0.364	0.312	0.268

Пеницилини

Прогнозните стойности показват постепенно намаляване на общата употреба на пеницилините в лечебното заведение, като прогнозната стойност за 2024 год. е 1.715 DDD/100 леглодни, за 2025 год. – 1.497 DDD/100 леглодни, а за 2026 год. – 1.279 DDD/100 леглодни. Изразена тенденция към намаляване на употребата на тази група антибиотици се установява и за РО. През 2024 год. прогнозната стойност е 0.600 DDD/100 леглодни, през 2025 год. намалява до 0.154 DDD/100 леглодни, а през 2026 год. се очаква да спадне до -0.292 DDD/100 леглодни (Таблица 19).



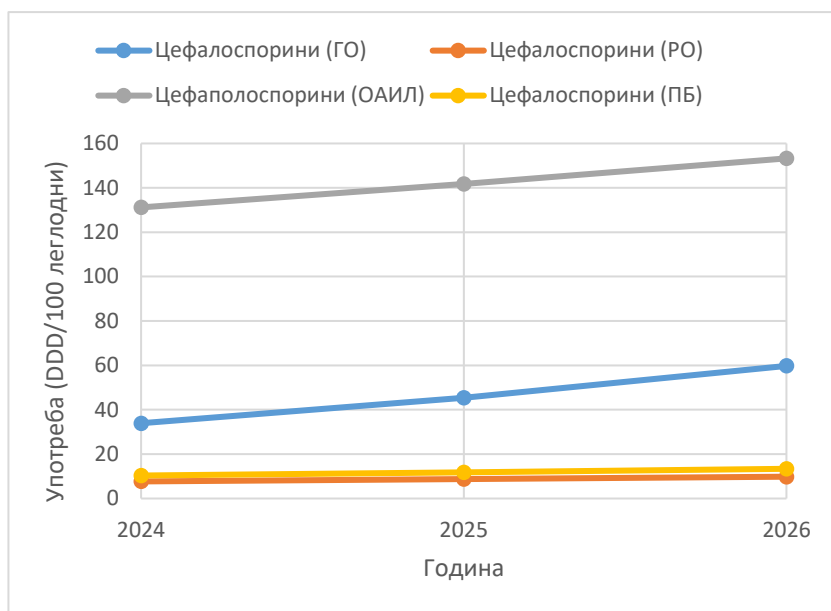
Фигура 22. Тенденции в употребата на пеницилини (DDD/100 леглодни)- проспективен анализ

От данните на Фигура 22 се вижда, че прогнозните стойности предвиждат почти постоянна обща употреба на

пеницилини с леко намаляване през периода 2024–2026 год. В родилното отделение обаче се прогнозира рязък спад, като през 2026 год. стойността става отрицателна, което предполага спиране на тяхната употреба.

Цефалоспорины

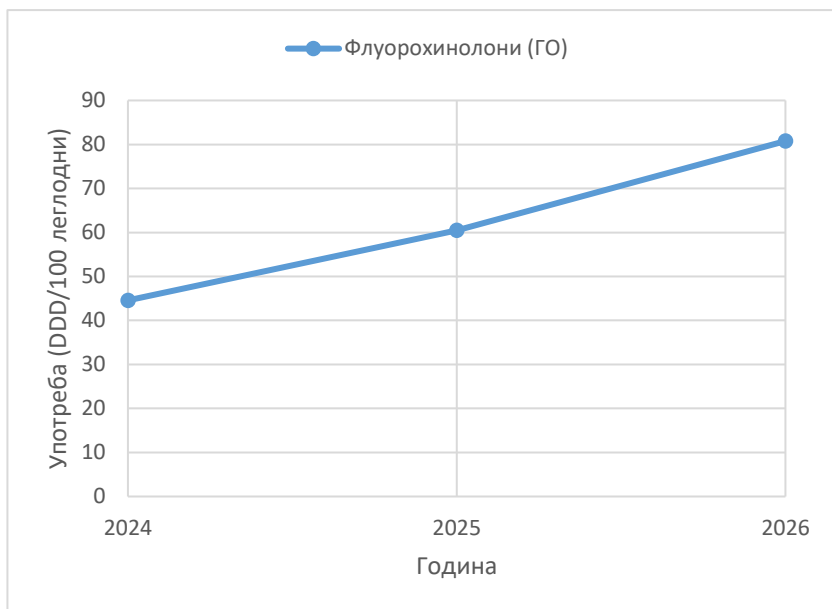
Прогнозните стойности предвиждат значително увеличение в употреба на цефалоспорины в ГО, като за 2024 год. тя е 33.917 DDD/100 леглодни, за 2025 год. – 45.323 DDD/100 леглодни, а за 2026 год. – 59.745 DDD/100 леглодни. Прогнозната употреба на цефалоспорины в родилно отделение също показват нарастване – 7.684 DDD/100 леглодни за 2024 год., 8.708 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 9.820 DDD/100 леглодни за 2026 год. Данните за ОАИЛ показват най-висока и стабилна тенденция към нарастване – 131.191 DDD/100 леглодни за 2024 год., 141.800 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 153.267 DDD/100 леглодни за 2026 год. Прогнозната употреба на цефалоспорины в отделение ПБ показва слабо увеличение – 10.357 DDD/100 леглодни за 2024 год., 11.794 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 13.375 DDD/100 леглодни за 2026 год. Прогнозната обща употреба на цефалоспорины показва стабилен растеж – 24.034 DDD/100 леглодни за 2024 год., 26.439 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 29.080 DDD/100 леглодни за 2026 год. (Таблица 19).



Фигура 23. Тенденции в употребата на цефалоспорини (DDD/100 леглодни)- проспективен анализ

Цефалоспорините остават една от най-използваните групи антибиотици, като във всички отделения се прогнозира нарастване на употребата. Най-съществено увеличение се очаква в гинекологично отделение и отделението по анестезиология и интензивно лечение, където прогнозите показват траен възходящ тренд (Фигура 23).

Нарастващата употреба на цефалоспорини в лечебното заведение се дължи на няколко ключови фактора, свързани с използването най-вече на cefazolin и ceftriaxone. Cefazolin е утвърден като средство на избор при антибиотичната профилактика, което обяснява неговото широко приложение. Употреба на ceftriaxone пък е пряко свързана с доказаната му ефективност и утвърждаването му като предпочитано средство в акушеро-гинекологичната практика.



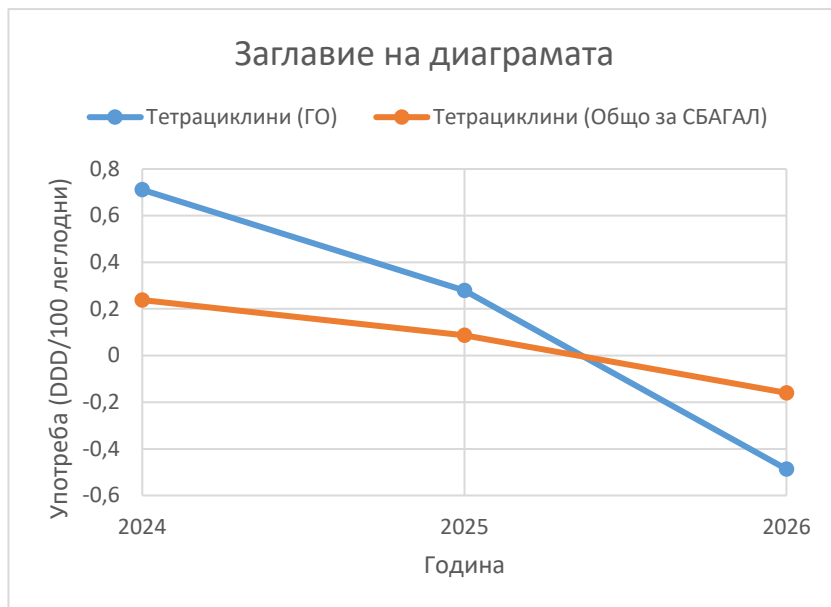
Фигура 24. Тенденции в употребата на флуорохинолони (DDD/100 леглодни) - проспективен анализ

Тенденциите на нарастваща употреба (Фигура 24) на ciprofloxacin могат да бъдат обяснени с две основни причини. Първо, наблюдава се увеличение на броя на хоспитализираните пациенти в гинекологично отделение. Второ, този антибиотик е широко приет и утвърден в клиничната практика като предпочитано средство за лечение в консервативната гинекология. Тези фактори съвкупно допринасят за повишеното му приложение.

Тетрациклини

Прогнозните стойности за употребата на тетрациклини в ГО показват тенденция към намаляване на употребата – 0.711 DDD/100 леглодни за 2024 год., 0.279 DDD/100 леглодни за 2025 год. и -0.487 DDD/100 леглодни за 2026 год. Прогнозните стойности за общата употреба на тетрациклини в лечебното

заведение също показват спад – 0.238 DDD/100 леглодни за 2024 год., 0.086 DDD/100 леглодни за 2025 год. и -0.160 DDD/100 леглодни за 2026 год. (Таблица 19).



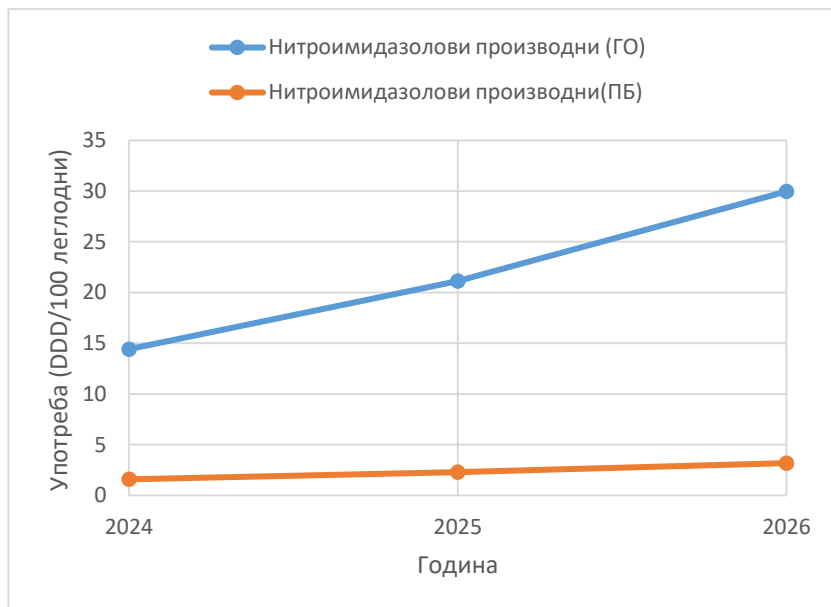
Фигура 25. Тенденции в употребата на тетрациклини
(DDD/100 леглодни)- проспективен анализ

От графиките на Фигура 25 Ясно се вижда намаляване на употребата на тетрациклини, както в ГО, така и в общата им употреба в болницата.

Нитроимидазолови производни (metronidazole)

Прогнозните стойности предвиждат почти двукратно увеличение на употребата на metronidazole както в ГО – 14.411 DDD/100 леглодни за 2024 год., 21.137 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 29.963 DDD/100 леглодни за 2026 год., така и в отделение

ПБ – 1.584 DDD/100 леглодни за 2024 год., 2.296 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 3.182 DDD/100 леглодни за 2026 год. (Таблица 19 и Фигура 26).

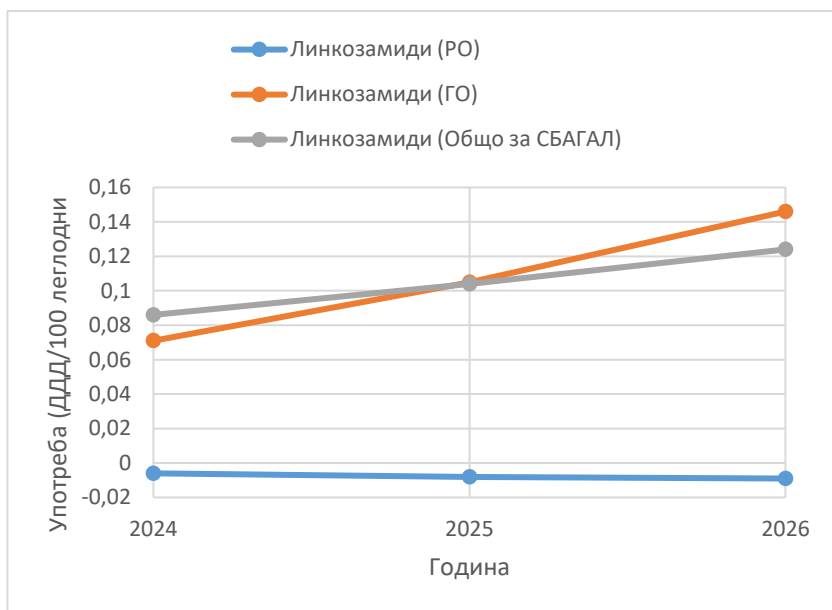


Фигура 26. Тенденции в употребата на нитроимидазолови производни (DDD/100 леглодни)- проспективен анализ

Линкозамиди

Прогнозната употреба на линкозамиди по отделения и общо за болницата показва различна тенденция. В РО се наблюдава продължаваща тенденция към намаляване на употребата на тази група антибиотици – -0.006 DDD/100 леглодни за 2024 год., -0.008 DDD/100 леглодни за 2025 год. и -0.009 DDD/100 леглодни за 2026 год. Прогнозните стойности предвиждат леко увеличение на използването на линкозамиди в

ГО – 0.071 DDD/100 леглодни за 2024 год., 0.105 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 0.146 DDD/100 леглодни за 2026 год. Общата прогнозна употреба на линкозамиди в лечебното заведение също предвиждат умерено увеличение в използването на тази група антибиотици – 0.086 DDD/100 леглодни за 2024 год., 0.104 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 0.124 DDD/100 леглодни за 2026 год. (Таблица 19).

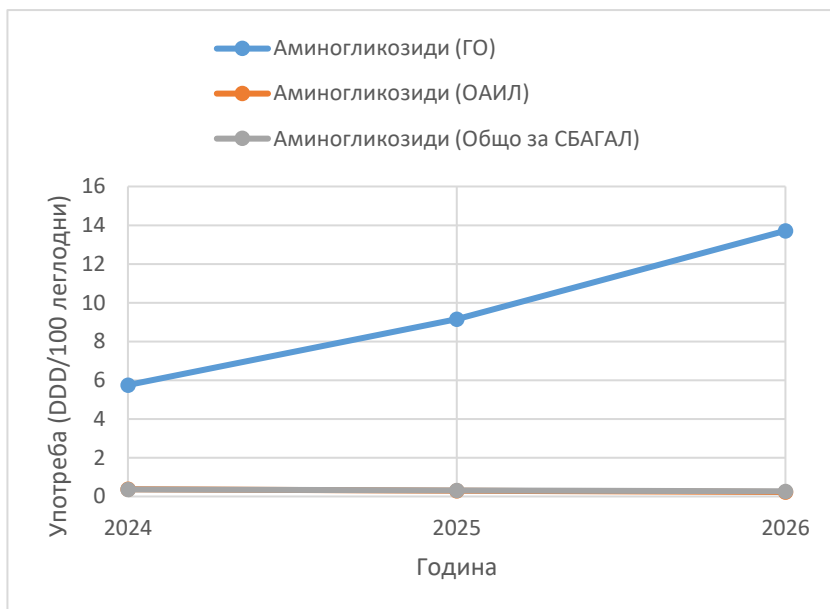


Фигура 27. Тенденции в употребата на линкозамиди (DDD/100 леглодни)- проспективен анализ

Статистическите модели за предвиждане на употребата на линкозамидите показват относителна стабилност в общата употреба на тази група антибиотици. В РО стойностите остават отрицателни, като това показва, че употребата им вероятно ще бъде напълно прекратена в тази структура. В ГО обаче прогнозите сочат леко увеличение (Фигура 27).

Аминогликозиди

Според прогнозните стойности се наблюдава отчетлив ръст в употребата на аминогликозиди в ГО – 5.753 DDD/100 леглодни за 2024 год., 9.145 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 13.713 DDD/100 леглодни за 2026 год. В ОАИЛ данните предполагат лек спад в употребата – 0.376 DDD/100 леглодни за 2024 год., 0.295 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 0.231 DDD/100 леглодни за 2026 год. Същите тенденции се наблюдават и за общата болнична употреба на аминогликозиди – 0.364 DDD/100 леглодни за 2024 год., 0.312 DDD/100 леглодни за 2025 год. и 0.268 DDD/100 леглодни за 2026 год. (Таблица 19).



Фигура 28. Тенденции в употребата на аминогликозиди (DDD/100 леглодни)- проспективен анализ

Общата прогноза за аминокликозидите показва относителна стабилност или минимален спад в края на периода. На графиката се различава само една линия за ОАИЛ и общата употреба в болницата, защото стойностите са много близки една до друга. Разликата между тях е минимална, което прави линиите почти напълно припокриващи се и визуално неразличими. (Фигура 28).

Обобщение на резултатите от проспективния анализ

При анализа на прогнозните стойности за употребата на антибиотици в периода 2024 – 2026 год. се наблюдават случаи, в които моделите прогнозираят отрицателни стойности (Таблица 19). Това се отнася за:

- Употребата на пеницилини в РО – прогнозни стойности: 0.600 DDD/100 леглодни (2024 год.), 0.154 DDD/100 леглодни (2025 год.), -0.292 DDD/100 леглодни (2026 год.).
- Употребата на тетрациклини в ГО – прогнозни стойности: 0.711 DDD/100 леглодни (2024 год.), 0.279 DDD/100 леглодни (2025 год.), -0.487 DDD/100 леглодни (2026 год.).
- Общата употреба на тетрациклини – прогнозни стойности: 0.238 DDD/100 леглодни (2024 год.), 0.086 DDD/100 леглодни (2025 год.), -0.160 DDD/100 леглодни (2026 год.).
- Употребата на линкозамиди в РО – прогнозни стойности: -0.006 DDD/100 леглодни (2024 год.), -0.008 DDD/100 леглодни (2025 год.), -0.009 DDD/100 леглодни (2026 год.).

Отрицателните стойности не следва да се възприемат буквално като реална отрицателна употреба, тъй като употребата на антибиотици не може да бъде по-малка от нула. Тези стойности следва да се възприемат като статистическо отражение на продължаваща тенденция към намаляване на употребата на определени антибиотици, което може да доведе до пълното им елиминирание в съответните отделения.

Увеличаването на антибиотичната употреба в определени болнични отделения може да бъде обяснено чрез съвкупността от различни фактори. През прогнозирания период 2024 - 2026 година се наблюдава ясно изразена тенденция към повишаване на употребата на някои групи антибиотици, особено в гинекологичното отделение, отделението по анестезиология и интензивно лечение (ОАИЛ), както и в отделението по патологична бременност.

На първо място, прогнозата за значителният ръст в употребата на цефалоспорини се дължи на утвърждаването на cefazolin като средство на избор за антибиотична профилактика в акушеро-гинекологичната практика. В допълнение, ceftriaxone се използва все по-често поради високата си ефективност и широкоспектърно действие. В актуализирания BPPL от 2024 год. (18), цефалоспорините от трета генерация показват намаляващи нива на резистентност към ESKAPE патогените, с изключение на *E. coli*. Това обяснява защо в гинекологично отделение прогнозната употреба на цефалоспорини се повишава от 33.917 DDD/100 леглодни през 2024 год. до 59.745 DDD/100 леглодни през 2026 год., а в ОАИЛ – от 131.191 до 153.267 DDD/100 леглодни за същия период.

Паралелно с това, тренда за употребата на флуорохинолоните също бележи нарастване в гинекологично отделение – от 44.569 DDD/100 леглодни през 2024 год. до 80.763 DDD/100 леглодни през 2026 год. Това се обяснява както с тяхното утвърдено място в терапията на усложнени урогенитални инфекции, така и с нарастването на броя хоспитализирани пациенти, което неминуемо води до по-голяма нужда от антибиотично лечение.

За аминогликозидите, макар и по-ограничено използвани, също се предвижда нарастваща употреба в гинекологично отделение – от 5.753 до 13.713 DDD/100 леглодни за периода

2024–2026 год. Това е индикатор за тяхното целенасочено приложение при определени тежки или смесени бактериални инфекции, както и вероятно като част от комбинирани антибиотични терапии с цефалоспорини.

Подобна тенденция се наблюдава и при нитроимидазоловите производни, чистото приложение в гинекологично отделение може да нарасне почти двойно за прогнозния период – от 14.411 до 29.963 DDD/100 леглодни. Това се дължи на утвърдената роля на metronidazole (единствен представител от групата на нитроимидазолите, регистриран в България) в терапията на анаеробни инфекции, често срещани в гинекологичната практика.

IV. ИЗВОДИ

1. Използването на множество регресионни модели с различна степен на сложност позволи не само да се проследи динамиката на антибиотичната употреба в рамките на 12-годишен период, но и да се направи оценка на степента на предсказуемост на наблюдаваните процеси. Кубичният модел се откри с най-висока корелация, но резултатите подчертават ограничеността на едномерния подход при комплексни клинични данни и нуждата от мултивариантен анализ в бъдещи проучвания.

2. Установени са звена (напр. ОАИЛ), в които се наблюдава нарастване в употребата на определени антибиотици, което изисква допълнително микробиологично и клинично наблюдение.

3. За разглеждания период в ОАИЛ системно се наблюдават най-високите нива на употреба на цефалоспорици (cefazolin, ceftriaxone) и metronidazole. В гинекологично отделение се наблюдава нарастваща употреба на ciprofloxacin, докато в отделението по патология на бременността се използват сравнително малки, но устойчиви количества amoxicillin и metronidazole.

4. Изключително ниската честота на използване на антибиотици от Watch група на AWaRe класификацията на СЗО, като карбапенеми и vancomycin, потвърждава успеха на локалната антибиотична политика, както и липсата на широкоспектрна резистентност в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна.

5. Пероралната употреба на ampicillin и doxycycline е ниска, като се ограничава предимно до началния етап на анализирания период и впоследствие показва тенденция към намаляване.

6. Моделирането на времевата зависимост на общата употреба на антибиотици в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна за периода 2012–2023 год. посредством кубичен регресионен модел показва неравномерна тенденция с начално намаляване и последващо увеличаване. Въпреки че моделът демонстрира сравнително добър коефициент на корелация ($R = 0.685$), липсата на статистическа значимост ($p = 0.148$) ограничава възможността за надеждно обобщение на дългосрочна тенденция и изисква въвеждане на допълнителни данни.

7. Проспективният анализ за периода 2024 - 2026 г. разкрива променлив характер на употребата на антибиотици по отделения и групи. Устойчива тенденция на нарастваща употреба се наблюдава при цефалоспорини и флуорохинолони, а пеницилини и тетрациклини демонстрират изразен спад.

V. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

С научно-теоретичен характер

1. За първи път е извършено систематизирано ретроспективно изследване на антибиотичната употреба (DDD/100 леглодни), за период от 12 години, в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна.

2. Прилагането на регресионен анализ с различна сложност (до трети ред) демонстрира ефективност при моделиране на реални клинични данни и предлага статистическа рамка за бъдещи подобни изследвания.

3. Статистическите модели, разработени на базата на наличните данни, могат да се използват за сравнителен анализ на антибиотичната употреба между отделенията. Това може да послужи като основа за бъдещи прогнозни анализ и протоколи, свързани с рационалната антимикробна политика.

4. Резултатите от анализа предоставят научна основа за оптимизация на антибиотичната терапия, съобразена с тенденциите в резистентността и нуждите/спецификата на различните отделения.

5. Дисертационният труд предлага статистически подход за моделиране и прогнозиране на болничната употреба на антибиотици, адаптиран за структурата на СБАГАЛ. Това позволява дългосрочно планиране на лекарствени нужди и ефективен мониторинг на антибактериалната терапия.

С научно-приложен характер

1. Това изследване е първо по рода си в рамките на СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна, предоставящо основа за сравнение с бъдещи клинични/научни проучвания.

2. Употребата на стандартизирана единица (DDD/100 леглодни) гарантира съпоставимост на резултатите и възможност за вътреболничен и междуболничен контрол.

3. За първи път е направен количествен проспективен анализ на антибиотичната употреба в СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна, което допринася към съществуващите данни на национално ниво и може да подпомогне идентифициране на рискови тенденции.

4. Статистическите модели, използвани в анализа, биха могли да послужат за бъдещо разработване и интегриране в информационните системи на лечебните заведения, с цел проследяване в реално време на тенденциите, прогнозиране на пикови натоварвания, оптимизиране на доставки и автоматично генериране на сигнали за отклонения.

5. Приложеният количествен подход и използваните модели могат да бъдат адаптирани и оптимизирани за прилагани в други болнични структури, което придава на изследването стратегическа стойност за създаване на национални алгоритми за контрол и проследяване на антибиотичната консумация.