

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

АНТИБИОТИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ И МОНИТОРИРАНЕ НА АНТИБИОТИЧНА КОНСУМАЦИЯ В БОЛНИЦИТЕ

Михаил М. Петров^{1,2}

¹*Катедра по медицинска микробиология и имунология „Проф. д-р Елисей Янев“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив*

²*Научноизследователски институт на Медицински университет – Пловдив*

ANTIBIOTIC RESISTANCE AND MONITORING OF ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN HOSPITAL SETTINGS

Michael M. Petrov^{1,2}

¹*Department of Medical Microbiology and Immunology „Prof. Dr. Elissay Yanev“, Faculty of Pharmacy, Medical University–Plovdiv, Bulgaria*

²*Research Institute at Medical University–Plovdiv, Bulgaria*

РЕЗЮМЕ

Въведение: Антибиотиците са едно от най-ключовите открития в човешката история. За съжаление, глобалното нарастване на антимикробната лекарствена резистентност се превърна в един от най-актуалните съвременни медицински проблеми. Мониторингът на антибиотичната консумация е един от най-важните компоненти на всички програми, целящи овладяване на проблема с резистентността.

Цел: Да бъде представен безплатен и международно стандартизиран електронно-базиран метод за изчисляване консумацията на антибиотици в болниците и в обществото.

Методология: Системата за класификация на антимикробните средства ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose), която е международен стандарт за изчисление на антибиотична консумация в единна техническа мерна единица – дефинирана дневна доза (DDD).

Практически примери и препоръки: Проблемът с нарастващата антибиотична резистентност е обсъждан за първи път на официален международен форум на конференцията „Микробната заплаха“ в Копенхаген през 1998 г. Мониторингът на антибиотичната употреба е един от ключовите компоненти в „Стратегията на Европейската общност за борба с антибиотичната резистентност“ от 2001 година. За улеснение на потребителите за изчисляването на антибиотична консумация са създадени готови софтуерни програми като ABC calc и AMC Tool, които инкорпорират в себе си ATC/DDD системата и се предлагат свободно за работа без заплащане.

Дискусия: Според последния доклад на ECDC общата консумация на антибиотици в страните от ЕС бележи тенденция за намаляване след 2014 година, като данните за 2020 година показват, че антибиотичната консумация е спаднала още повече по време първата година от пандемията от COVID-19. Единственото изключение е България, където тя се е увеличила двойно.

Заклучение: Данните на ECDC показват, че страната ни изостава значително от останалите държави в ЕС и са необходими незабавни строги мерки и действия в борбата с нарастващата антибиотична резистентност. При наличието на безплатни електронно-базирани автоматизирани програми за мониториране на антибиотичната консумация много полезно би било те да се използват по-широко в българските болници, като болничните фармацевти трябва да играят ключова роля в този процес.

Ключови думи: антибиотици, антибиотична резистентност, антимикробна лекарствена резистентност, антибиотична консумация

ABSTRACT

Introduction: Antibiotics are one of the key discoveries in human history. Unfortunately, the global rise in antimicrobial drug resistance has become one of the most pressing medical problems. Monitoring of antibiotic consumption is one of the most important components of all programs aimed at controlling the problem with the rising antimicrobial resistance.

Aim: The aim of this article is to present a free and internationally standardized electronic-based method for calculating the consumption of antibiotics in hospitals and in society.

Methodology: The system for classification of antibiotic agents ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose), which is an international standard for calculation of antibiotic consumption in a universal technical unit of measurement—defined daily dose, is used.

Practical Examples and Recommendations: The problem with the increasing antibiotic resistance was first discussed internationally at The Microbial Threat conference in Copenhagen in 1998. Monitoring antibiotic consumption is one of the key components of The European Community Strategy Against Antimicrobial Resistance from 2001. For the convenience of the users, open-source free software programs, incorporating the ATC/DDD system, such as ABC Calc and AMC Tool have been created for easy calculation of antimicrobial consumption.

Discussion: According to the latest ECDC report, total antibiotic consumption in EU countries has been decreasing since 2014, with data for 2020 showing that antimicrobial consumption has decreased further during the first year of the COVID-19 pandemic. The only exception is Bulgaria, where it has doubled.

Conclusion: ECDC data show that our country lags significantly behind other EU countries and immediate strict measures and actions are needed to combat the rising tide of antimicrobial resistance. Given the availability of free open-source programs for monitoring antimicrobial consumption, it would be very helpful to use them more widely in Bulgarian hospitals, and hospital pharmacists should play a key role in this process.

Keywords: antibiotics, antimicrobial resistance, antibiotic consumption

ВЪВЕДЕНИЕ

Повечето инфекциозни заболявания и техните причинители са известни още от древността. Острите респираторни инфекции, ХИВ/СПИН, диарийните инфекции, туберкулозата и маларията и досега вземат ежедневно хиляди жертви по целия свят. С откритието на ваксините и въвеждането на широко-мощни имунизационни практики и програми някои от инфекциозните заболявания като вариолата бяха ерадикирани. Независимо че ваксинацията си остава най-надеждният метод за предпазване от заразените болести, за повечето от най-смъртоносните инфекциозни заболявания, ваксини не са разработени (1). Така като един лъч светлина, през 19-ти век в помощ на човечеството се появяват антибиотиците (АБ). Това са и двете революционни открития в инфектологията: имунопрофилактика чрез ваксини и антимикробната лекарствена терапия на инфекциите.

Като резултат от тези открития е постигнато отчетливо намаляване на смъртността от инфекциозни болести, много осезаемо повишена продължителност на живота и преживяемост след все по-сложни съвременни инвазивни медицински интервенции (2). За съжаление, паралелно с това се появи

и един от най-актуалните съвременни медицински проблеми – глобалното нарастване на антибиотичната резистентност (3).

ЦЕЛ

Целта на настоящата работа е да представи пред медицинската общественост един стандартизиран с европейските и световните изисквания, същевременно безплатен електронно-базиран автоматизиран метод, чрез който може да се изчислява консумацията на антибиотици в болниците и в обществото.

МЕТОДОЛОГИЯ

Представена е системата за класификация (Anatomical Therapeutic Chemical – АТС) на антимикробните средства АТС/DDD която е международен стандарт за изчисление на антибиотична консумация в единна техническа мерна единица, наречена дефинирана дневна доза (Defined Daily Dose – DDD).

ПРАКТИЧЕСКИ ПРИМЕРИ И ПРЕПОРЪКИ

Нарастващата антимикробна лекарствена резистентност през последните години е сред водещи-

те проблеми на световното здравеопазване и сред главните приоритети, изискващи незабавни мерки и тясно международно сътрудничество на най-високо ниво: Световната здравна организация (СЗО), Центъра за контрол и превенция на заболяванията в гр. Атланта, САЩ (CDC), Европейския център за контрол на заболяванията (ECDC) и т.н. Антибиотичната резистентност (АР) е свързана с нерационалната, прекомерната и неправилната употреба на антибиотиците. Навлизаме в ерата на полирезистентните бактерии или „Superbugs“, които са устойчиви на почти всички известни до момента антибиотици. За съжаление, отскоро, особено в болничните отделения, започнаха да се изолират дори и панрезистентни (от старогръцки *πάν* = всичко) бактерии, показващи резистентност към всички известни до момента антибиотични препарати (4).

Известно е, че АР се предизвиква от няколко взаимосвързани фактора:

- **свръхупотребата** (в хуманната медицина, ветеринарната медицина и в селското стопанство): неправилната периперативна профилактика, силният антибиотичен натиск и консумация в интензивните отделения, презастраховането и използването на дълги лекарствени курсове и ненужни антибиотични комбинации, масовата употреба на антибиотици при животните и т.н.

- **недостатъчната употреба**: липсата на придържане към предписанията (compliance) при пациентите, използването на недостатъчна доза, неправилен дозов интервал, недостатъчна продължителност на терапията и т.н.

- **неправилната употреба**: самолечението без консултация с доктор, погрешно назначение на антибиотик (за вирусни инфекции или при нетежко болни деца), съхраняването и употребата на стари и неактивни медикаменти и т.н.

Нарастващата АР и намаляването на ефективността на антибиотиците води до терапевтични проблеми в световен мащаб и в крайна сметка пациентите с инфекции, причинени от мултирезистентни и панрезистентни микроорганизми, не могат да бъдат излекувани (5). Този факт сам по себе си, освен че е причина за покачването на смъртността от инфекции за пациентите, генерира и голяма икономическа и социална тежест върху системата на здравеопазване и семейството на пациента (6). Те са свързани със продължителна загуба на работоспособност, удължен болничен престой, високи разходи за диагностика и лечение и водят до нарастващо недоверие в медицината (7,8).

Резистентността на бактериите към даден антибактериален препарат може да бъде първична (вродена) или вторична (придобита).

Първична/вродена (Intrinsic) резистентност: определя се от генетичния материал на дадения бактериален вид. Тя е видово-специфичен белег и опосредства неподатливост на целия бактериален вид към някое конкретно антибиотично средство. Например всички Грам-отрицателни бактерии са природно-резистентни към Penicillin G и към гликопептиди.

Вторична/придобита (Acquired) резистентност: микробният вид е естествено чувствителен към даден антибиотик, но някои щамове вътре във вида проявяват резистентност към него или това вече е щамово-специфичен белег. Например дивите щамове *Escherichia coli* са обичайно чувствителни към почти всички бета-лактамни антибиотици, но продуцентите на Extended spectrum beta-lactamas (ESBL) са резистентни към повечето пеницилини и цефалоспорини (9).

Вторичната резистентност на бактериите към антимикробните агенти може да бъде медирана посредством един или няколко от следните основни механизми:

- **Пермеабилитетни:** Намаляване вътреклетъчната кумулация и концентрация на антимикробния агент в резултат на затруднено навлизане и/или на увеличен ефлукс на антибиотика (напр. увеличаваният ефлукс и загубата на ключови транспортни OpgD-протеини при карбапенем-резистентните *Pseudomonas aeruginosa*)

- **Ензимна инактивация:** Ензимно унищожаване на антибактериалния агент вътре или извън клетката (напр. ESBL-продуциращите Грам-отрицателни бактерии от род *Escherichia* и род *Klebsiella*).

- **Таргетна модификация:** Промяна в мишената на действие на антимикробното средство, така че то да не може да се свързва и взаимодейства с нея (напр. метицилин-резистентните щамове *Staphylococcus aureus* – MRSA).

Световната конференция „Микробната заплаха“ по проблеми на антибиотичната резистентност в гр. Копенхаген 1998 г. е може би първият официален международен форум, на който основно и задълбочено се разглежда именно сериозността на проблема с разпространението на все повече щамове микроорганизми, показващи множествена лекарствена резистентност и необходимостта от обединени и навременни мерки за ограничаването на този повсеместно наблюдаван процес (10). Ключов елемент в обединените международни усилия в тази посока

е становището на комисията на независимите учени към ЕС от 1999 година, препоръчващо балансираното намаляване на световната консумацията на антибиотици в хуманната медицина, ветеринарната медицина и селското стопанство (11).

През юни 2001 г. специална комисия към Европейския съюз представя „Стратегия на Европейската общност за борба с антибиотичната резистентност“ (12). Стратегията се състои от петнадесет точки на действие в четирите ключови области:

I. Надзор (Surveillance) на лекарствената резистентност и на антибиотичната консумация;

II. Превантивни и профилактични мерки;

III. Научноизследователска дейност и разработване на нови продукти;

IV. Международно сътрудничество.

Важна част от Стратегията е и приетата през ноември същата година „Препоръка на Съвета по рационално използване на антибиотици в хуманната медицина“. Основен момент в нея е изискването към страните членки и кандидат-членки (каквато по това време е България) да разработят „*Национални стратегии за борба с антибиотичната резистентност*“, както и изграждането на „*Национална мрежа за надзор и контрол на заразните болести*“ (13). В последните години се приеха и имплементираха още няколко международни плана и стратегии, като последната е програмата „The EU4Health“ (2021-2027), приета в рамките на пандемията от КОВИД-19. Това е и най-мощната във финансово отношение здравна програма досега, в която са отделени 1,5 милиарда евро като средства за страните от ЕС, различни здравни и неправителствени организации, за разработването на приоритети в националното и глобално здравеопазване, целящи ограничаване и намаляване на антимикробната лекарствена резистентност (14).

Връзката между антибиотичната консумация (АК) и АР се изследва отдавна, като в голям процент от случаите е доказана неоспорима зависимост между активното използване на даден антибиотик или антибиотична група и нарастването на лекарствената резистентност към тях (15). Мониторингът на антибиотичната употреба е много важно за всяко отделение, болница, град и държава и неслучайно е един от четирите ключови компонента от „Стратегията на Европейската общност за борба с антибиотичната резистентност“ от 2001 година (12). Сферата на изследване на употребата на лекарства започва да привлича внимание още през 60-те и 70-те години на миналия век. В началото на 90-те години на 20-и век редица болници в Европа започват

усилено да публикуват данни от различни проучвания относно връзката между употребата на антимикробни средства и бактериалната резистентност (15). Използвайки главно данните от болничната аптека някои от тях отчитат антибиотичната консумация, отнесена към броя пациенти (пациентодни), други – отнесена към броя дни на антибиотична употреба (антибиотикодни), трети отбелязват антибиотичната консумация към броя на заетите болнични легла (леглодни) и т.н. (16). В резултат на това различните изследвания използват различни мерни единици и често сравнението на резултатите от проучванията е затруднено или дори невъзможно. Постепенно се налага заключението, че за целите на мониторинга на антибиотична консумация е необходимо унифицирането на методологията за събиране, обработване и представяне на данните и резултатите от системите за надзор, както и приемането на единна универсална мерна единица.

В стремежа да се елиминират несъответствията между системите за мониторинг на лекарствена употреба и използваните различни мерни единици за първи път в Норвегия е разработена нова техническа мерна единица, наречена дефинирана дневна доза (Defined Daily Dose – DDD). Дефинираната дневна доза е предполагаемата средна поддържаща дневна доза за едно лекарство, използвано за основното му показание при възрастен пациент със средно тегло 70 килограма. DDD е техническа мерна единица и не отразява непременно препоръчителната или реално предписаната дневна доза при всеки един пациент. Освен това е неприложима при деца, но позволява унифицирано събиране на данни и сравняване на резултатите от проучванията. В допълнение, нарастващият интерес в това поле на науката закономерно довежда до разработването и на единна класификационна система на лекарствата. Това е Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) – системата за класификация на отделните лекарствени вещества в йерархичен ред с пет отделни нива. Така всяко лекарствено вещество получава уникален единен международен код.

Например:

АТС кодът на азитромицин (azithromycin) е **J01FA10**, което означава, че той е в

Група: J – антиинфекциозни лекарства за системна употреба

Подгрупа: J01 – антибактериални лекарства за системна употреба

Подгрупа: J01F – макролиди, линкозамиди и стрептограмини

Подгрупа: J01FA – макролиди

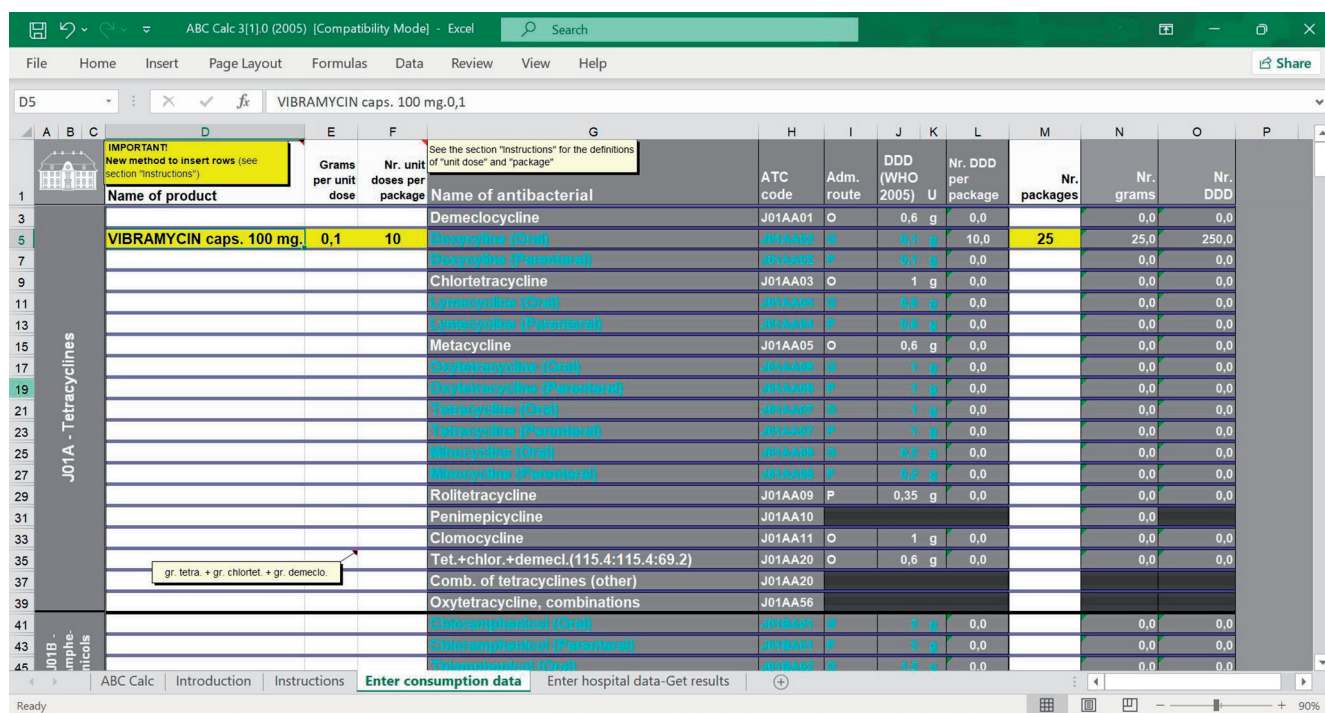
През 1981 г. системата ATC/DDD е препоръчана от СЗО като международен стандарт в изследванията на употребата на лекарства, а през 1982 г. е създаден Специализиран център за статистическа методология към СЗО (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology), на който е възложено менажирането на ATC/DDD системата (17). За улеснение на потребителите за изчисляването на АК са създадени готови софтуерни програми, които инкорпорират в себе си ATC/DDD системата и се предлагат свободно за работа без заплащане. Началото на такива програми е поставено от д-р Доминик Моне, работещ тогава в Statens Serum Institute (SSI) в гр. Копенхаген, Дания, който създава апликацията в Excel: ABC Calc (18). Антибиотичният калкулатор – ABC Calc, е програма, предназначена изключително за изчисляване на антибиотичната употреба в болниците. Тя е лесна за употреба, съдържа подробно упътване и се състои в няколко последователни стъпки.

На първия етап се попълва наименованието на съответния антибиотик, който е използван в болницата и съответства на точно определеното антибиотично вещество в системата ATC/DDD. В представения пример (Фиг. 1) ще изчислим броя употребени DDD за един антибиотик за в едно болнично отделение със 16 легла за месец юни 2022 година. В дадения пример антибиотикът е Vibramycin от 100 mg, отговарящ по системата ATC на перорален

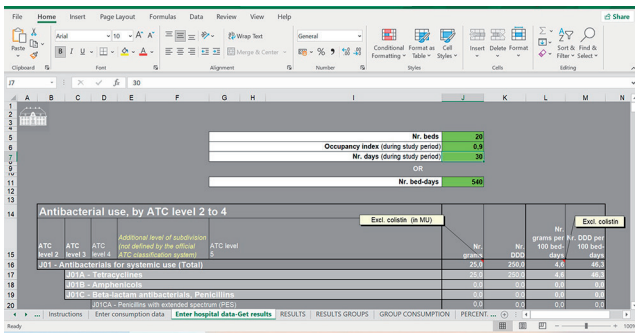
Doxycycline с код J01AA02. В първата графа вписваме името на антибиотика (VIBRAMYCIN caps 100 mg). В следващите графи се попълват грамовете (100 mg = 0,1 g) и броят на таблетките в опаковката (10 броя), които са изразходвани за периода. Следват графи с предварително зададени стойности (ATC-код, DDD, както и брой DDD в опаковка). Остава да се попълни броят на използваните опаковки за периода на проучването. В дадения пример са изразходвани 25 опаковки за един месец. В последната графа приложението автоматично изчислява броя DDD за този антибиотик (в примерния вариант консумацията е 250 DDD).

Премайна са на следващия етап: въвеждане на знаменателя, т.е. в посочения примерен случай на броя леглодни. Този показател или се взема директно от болничната система или се изчислява по формулата: брой легла в отделението X индекса на заетост на леглата X броя дни. В дадения пример отделението е с 20 легла, от които за целия период (юни 2022 г.) 18 са били заети всеки ден (индекс на заетост = 0,9). Получава се 540 броя леглодни. Отдолу в приложението автоматично се изчисляват данните за консумацията на антибиотици като цяло и по групи (Фиг. 2).

В посочения пример се получава цялостна консумация на антибиотици от 46,3 DDD на 100 леглодни (като в този пример всичко е за сметка на Doxycyclin). Естествено при всяко проучване трябва



Фиг. 1. Въвеждане на данните за употребените таблетки и опаковки Doxycycline в едно болнично отделение за един месец в Excel-апликацията ABC Calc



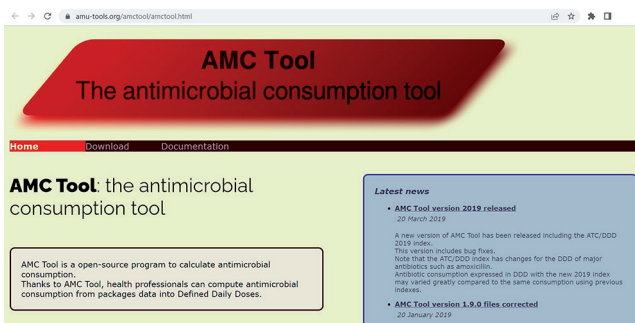
Фиг. 2. Въвеждане на данните за броя леглодни за периода на изследването в ABC Calc и автоматично изчисляване на консумацията на антибиотици

ва първо да се въведат всички употребени антибиотици за периода на проучването и след това да се разглеждат резултатите за броя изразходвани DDD на 100 леглодни, както и разпределението по антибиотични групи и подгрупи.

Програмите и приложенията за автоматично изчисляване на АК естествено еволюират, постепенно преминават под егидата на СЗО и ECDC (за Европа) и в момента официалната програма за изчисления на АК със свободен достъп е общодостъпна на сайта на European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Наименованието и е AMC Tool (Antimicrobial Consumption Tool).

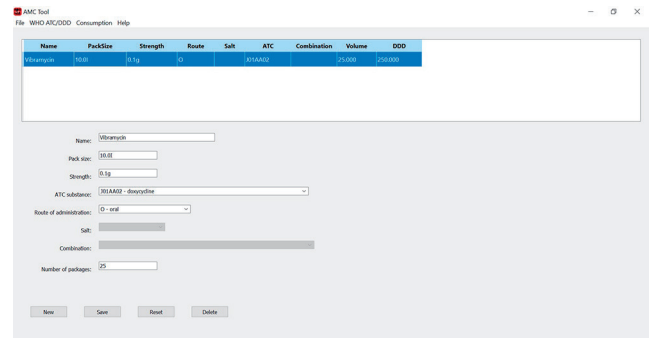
AMC Tool е наследник на създаденото от D. Monnet Excel-приложение ABC Calc. Между 2011 и 2015 г. AMC Tool е частично финансиран от Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) по рамковия договор ECDC/2012/042 (19). AMC Tool е официалната програма на ECDC за изчисляване на АК, предоставя се безплатно за свободно ползване и се актуализира всяка година, за да включва най-новите номенклатури, кодове и промени в системата ATC/DDD (Фиг. 3).

Демонстриран е същият пример с антибиотика Vibramycin от 100 mg. И тук на първия етап се попълва наименованието на съответния антибиотик (Vibramycin). В следващите граfi се попълват



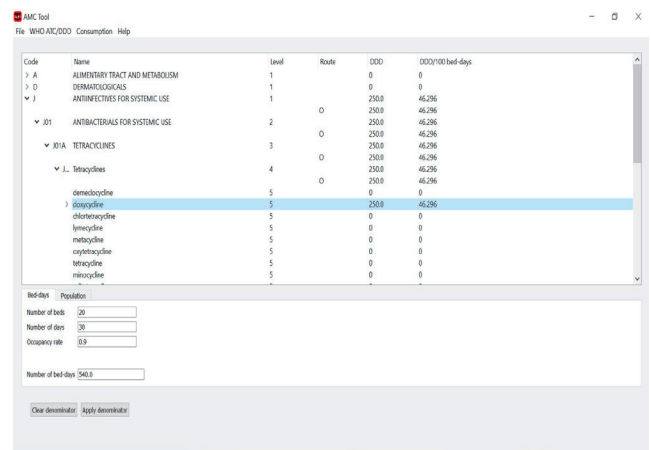
Фиг. 3. Официална програма на ECDC за изчисляване на антибиотична консумация със свободен достъп AMC Tool (Antimicrobial Consumption Tool)

броят на таблетките в опаковката – в тази апликация след бройката се добавя и буквата „i“, отговаряща на 10 items (или 10 броя таблетки в опаковка), а след това се попълва грамажа (0.1 g) на една таблетка в грамове (100 mg = 0,1 g). Избира се от системата ATC кодът, отговарящ на доксициклин (J01AA02), указва се начинът на приложение („O“ – oral или перорален) и най-долу се попълва броят на опаковките, които са изразходвани за периода (25 броя опаковки) за 30 дни (Фиг. 4).



Фиг. 4. Въвеждане на данните за употребените таблетки и опаковки Doxycycline в едно болнично отделение за един месец в програмата AMC Tool

В следващия етап аналогично се въвеждат броят леглодни, като програмата AMC Tool отново автоматично изчислява резултатите за консумацията на антибиотици като цяло и по групи (Фиг. 5).



Фиг. 5. Въвеждане на данните за броя леглодни за периода на изследването в програмата AMC Tool и автоматично изчисляване на консумацията на антибиотици

Дискусия

Excel-апликацията ABC Calc е използвана за изчисляването на първите национални данни за АК в страната през далечната 2002 г. като част от Националната програма за надзор на инфекции-

те, антибиотичната резистентност и антибиотичната консумация – Bulgarian Surveillance Tracking Antimicrobial Resistance (BulSTAR). Информацията за използваните антибиотици е получена на база продажбите в страната по данни на Intercontinental Marketing Services Health Inc. (IMS-Health). Според получените данни болничната АК за 2002 е равна на 47,4 DDD на 100 леглодни (20). Това означава, че приблизително всеки втори пациент в болницата всеки ден е на терапия с някакъв антибиотик. Обобщените национални данните за АК във всяка една страна от ЕС по настоящем се събират чрез програмата ESAC-Net на ECDC (21).

Според последния доклад на ECDC общата консумация на антибиотици в страните от ЕС показва тенденция за намаляване след 2014 г., като данните за 2020 година предполагат, че АК е спаднал още повече по време първата година от пандемията от COVID-19. Единственото изключение е България, където тя се е увеличила двойно (за сметка на увеличената употреба главно на azithromycin) и в амбулаторния, и в болничния сектор (22). Тази тенденция се потвърждава и от данните за дейността в лечебните заведения за първото тримесечие на 2022 г. (23) Недобрият контрол върху антибиотиците, липсата на национална стратегия и план за действие по проблема с нарастващата антибиотична резистентност и данните на ECDC показват, че страната ни изостава значително от останалите държави в ЕС и са необходими незабавни, категорични и строги мерки и действия в тази насока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проследяването на консумацията на антибиотици в дадена страна е важен компонент от националната стратегия и план за действие в международната борба с нарастващата антибиотична резистентност. Количеството на потреблението може да бъде измерено на много различни нива (на ниво държава, регион, болница, болнично отделение). Това позволява да се вземат информирани решения за това къде да се съсредоточат усилията за намаляване на ненужното използване на антибиотици. При наличието на безплатни електронно-базирани автоматизирани програми за мониториране на антибиотичната консумация много полезно би било те да се използват по-широко в българските болници. Данните от подобни изследвания са полезни както за оценката на резултатите от различни инициативи и интервенции, целящи намаляване на антибиотичната резистентност, така и за целите на сравнителния анализ между отделните държави/региони/болници/болнични

отделения. Болничните фармацевти имат ключова роля и трябва много активно да се включват като задължителен участник в интердисциплинарните комисиите по антибиотична политика, борбата с антибиотичната резистентност, мониторирането на антибиотичната консумация и контрола на инфекциите свързани с медицинско обслужване (ИСМО).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bloom DE, Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response. *Front Immunol.* 2019;10:549. doi:10.3389/fimmu.2019.00549
2. Adediji WA. The treasure called antibiotics. *Ann Ib Postgrad Med.* 2016;14(2):56-57.
3. World Health Organization (2014). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance [Online]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748> (Accessed: 23 June 2022).
4. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review of current epidemiology, prognosis and treatment options. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):271-282. doi:10.1093/jac/dkz401
5. Кирилов Б, Стоименова А, Григоров Е, Георгиев С, Петкова-Георгиева Е. Рационална употреба на лекарствата. Издател: ТЕА Дизайн ООД, ISBN 978-619-90647-9-5, София, 2019г., с.25.
6. Григоров Е, Белчева В, Салчев П. Място и роля на здравноикономическите и фармакоикономическите анализи за стабилността на здравната система. *Здравна икономика и мениджмънт.* 2014;14(3):3-10.
7. Infectious Diseases Society of America (2021). Drug-resistant Infections Led to \$1.9 Billion in Health Care Costs, More Than 10,000 Deaths Among Older Adults in One Year [Online]. Available at: [https://www.idsociety.org/news--publications-new/articles/2021/drug-resistant-infections-led-to-\\$1.9-billion-in-health-care-costs-more-than-10000-deaths-among-older-adults-in-one-year/](https://www.idsociety.org/news--publications-new/articles/2021/drug-resistant-infections-led-to-$1.9-billion-in-health-care-costs-more-than-10000-deaths-among-older-adults-in-one-year/) (Accessed: 23 June 2022).
8. Щерева-Тзуни Д, Насева Е. Същност и използване на икономически анализипри провеждане на научноизследователска разработка *Обща медицина.* 2020;22(5):100-104.
9. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501. doi:10.3934/microbiol.2018.3.482
10. Conclusions of the European Union Conference on 'The microbial threat', 9-10 September 1998. The Copenhagen Recommendation. Ministry of Health Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. *Vet Res.* 1999;30(1):119-122.
11. Frimodt-Møller N. Microbial Threat--The Copenhagen Recommendations initiative of the EU. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004;51(8-9):400-2. doi: 10.1111/j.1439-0450.2004.00786.x.
12. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill.* 2004;9(1):30-4. doi: 10.2807/esm.09.01.00441-en.
13. Council of the European Union (2002). Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (Text with EEA relevance), Official Journal L 34, 13-16 [Online].

- Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32002H0077> (Accessed: 23 June 2022).
14. European Union. European commission (2021). EU4Health programme 2021-2027 – a vision for a healthier European Union. [Online]. Available at: https://ec.europa.eu/health/funding/eu4health-programme-2021-2027-vision-healthier-european-union_en (Accessed: 23 June 2022).
 15. Monnet DL. Measuring antimicrobial use: the way forward. *Clin Infect Dis.* 2007;44(5):671-673. doi:10.1086/511649
 16. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31 Suppl 4:16-24. doi:10.1016/S0213-005X(13)70128-9
 17. World Health Organization (2022). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. [Online]. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accessed: 23 June 2022).
 18. Hutchinson JM, Patrick DM, Marra F, et al. Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis.* 2004;15(1):29-35. doi:10.1155/2004/389092
 19. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2022). ABC Calc (AMC Tool). [Online]. Available at: https://www.escmid.org/research_projects/study_groups/study_groups_a_f/antimicrobial_stewardship/abc_calc_amc_tool/ (Accessed: 23 June 2022).
 20. Petrov M, Hadjieva N, Kantardjiev T, Velinov T, Bachvarova A. Surveillance of antimicrobial resistance in Bulgaria - a synopsis from BulSTAR 2003. *Euro Surveill.* 2005;10(6):7-8. doi:10.2807/esm.10.06.00548-en
 21. Robertson J, Vlahović-Palčevski V, Iwamoto K, et al. Variations in the Consumption of Antimicrobial Medicines in the European Region, 2014-2018: Findings and Implications from ESAC-Net and WHO Europe [published correction appears in *Front Pharmacol.* 2021 Sep 30;12:765748]. *Front Pharmacol.* 2021;12:639207. Published 2021 Jun 17. doi:10.3389/fphar.2021.639207
 22. Högberg LD, Vlahović-Palčevski V, Pereira C, et al. Decrease in community antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(46):2101020. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.46.2101020
 23. Веков Т, Митев М, Колев Ж. Болничната помощ в България през първото тримесечие на 2022 г. – икономически анализ на показателите в условията на затихваща COVID-19 пандемия. *Медицински мениджмънт и здравна политика.* 2022;53(1):3-13.

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Михаил М. Петров, д.м, м.з.м.
Катедра по медицинска микробиология и имунология
„Проф. д-р Елисей Янев“
Фармацевтичен факултет
Медицински университет – Пловдив
бул. „Васил Априлов“ 15А
Пловдив 4000
e-mail: Mihail.Petrov@mu-plovdiv.bg

ORCID: 0000-0002-6214-3408