



СИГУРНОСТ ВСЕКИ ДЕН

БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ
ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА

✉ Гр. София, 1606, бул. "Пенчо Славейков" № 15А
☎ +359 (0) 2 915 98 20, 📠 +359 (0) 2 954 95 93, www.bfsa.bg

**Изводи и констатации от обобщения доклад на EFSA и ECDC за
2012 г. за антимикробната резистентност в ЕС**

проф. д-р Георги Георгиев – експерт в ЦОР/БАБХ

След откриването на пеницилина през 40-те години на миналия век антимикробните лекарства, като антибиотиците, добиха решаващо значение за лечението на много микробни инфекции при хората и животните. Седемдесет години по-късно тези приложения са сериозно застрашени от появата и разпространението на микроби, които са резистентни към широко използваните антимикробни средства, което ги прави слаби или неефективни. Тази резистентност е естествено биологично явление, но се усилва под въздействието на различни фактори. Резистентни към антимикробните средства бактерии причиняват смъртта на близо 25 000 души в страните от ЕС всяка година. Освен до смъртни случаи, които биха могли да бъдат предотвратени, те водят и до допълнителни разходи за здравни грижи и до загуба на производителност, възлизащи на не по-малко от 1,5 млрд. EUR. Антимикробната резистентност е широко разпространена при т.н. вътреболнични инфекции. Смята се, че всяка година близо 4 милиона пациенти в ЕС се заразяват с вътреболнични инфекции. За това нараства неимоверно много значението на ранното установяване на резистентността и определяне на нейните нива към използваните антимикробни средства.

В обобщения доклад на ECDC и EFSA за антимикробната резистентност през 2012г. са представени данните за придобитата устойчивост на бактериите чрез определяне на „микробиологичната резистентност“ с използване на хармонизирана методология за *определяне епидемиологичните гранични стойности* - epidemiological cut-off values (ECOFFs). Що се отнася до лабораторните методи, потвърдено бе, че разреждането в микрообем е предпочитаният метод, и че епидемиологичните гранични стойности, определени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност трябва да се използват като тълкувателни критерии за определяне на микробната резистентност. *Границите на концентрациите, които се използват, следва да гарантират, че епидемиологичните гранични стойности (ECOFFs) включват клиничните терапевтичните стойности, така че да бъде възможно сравняването на резултатите, получени в отделните лаборатории.* Също така, по принцип, един и същи оптимален диапазон на концентрации трябва да бъде тестван за всяко антимикробно вещество, въпреки че за някои вещества това може да бъде намалено до минимални граници. Клиничната резистентност се оценява спрямо *точката на прекъсване* clinical breakpoints (CBPs -break-point). Например за ципрофлоксацин CBPs е $\geq 4\text{mg/l}$ (установен от Института за клинични и лабораторни стандарти -CLSI).

Ако бактериите станат клинично резистентни към няколко антимикробни средства (мултирезистентни), лечението на инфекциите, които те причиняват, може да стане по-трудно или дори невъзможно. Освен това развитието на антимикробната резистентност (AMR) в бактерии при животни и храни може също да компрометира ефективното лечение на човешки инфекции, тъй като резистентни бактерии и гени на резистентност могат да се „прехвърлят“ на хора чрез животни и храни. **„Ето защо разумното използване на антибиотици е от решаващо значение не само при хората, но и при животните“.**

Нивата на клинична резистентност към антимикробни средства при хората показват значителни вариации в държавите членки. Отчасти това се дължи на използването на различни методи и критерии за интерпретиране на данни в целия ЕС. **През 2014 г. ECDC стартира протокол на ЕС за хармонизиране на мониторинга на антимикробната резистентност в човешки изолати на *Salmonella* и *Campylobacter*.** По този начин, се очаква получаването на по-точни данни от страните и в резултат на това да се постигне по-добра съпоставимост на данните.

Основни изводи и констатации в доклада на EFSA и ECDC за 2012 г. за антимикробната резистентност в ЕС

1. Съвместният доклад показва, че често в страните от ЕС се открива клинична резистентност при хората спрямо използваните антимикробни средства, като почти половината от изолатите са устойчиви на най-малко един антимикробен препарат, а 28,9% от изолатите са мултирезистентни. **Въпреки това нивата на клинична резистентност и ко-резистентност при изолати от *Salmonella spp.* спрямо критично важни антимикробни средства са ниски** (0.2% ко-резистентност в 12-те държави членки, които са предоставили данни).

2. Микробиологична устойчивост при животни към използваните антимикробни средства при *Salmonella spp.* изолати се открива често при наблюдаваните животински видове, особено при бройлери, прасета и пуйки. Микробиологична резистентност към ciprofloxacin (критично важно антимикробно средство) често се наблюдава при бройлери и пуйки. **Ко-резистентност към критично важните антимикробни средства ciprofloxacin и cefotaxime или не е била открита, или се съобщава за много ниски нива в докладите на държавите членки.**

3. Често се установяват случаи на клинична резистентност на изолати от *Campylobacter spp.* при хора спрямо най-често прилаганите антимикробни средства. **Много високи съотношения на изолати (47,4% средно за ЕС) са били резистентни към критично важния в антимикробно отношение препарат ciprofloxacin, като тенденции към нарастване на тази резистентност са наблюдавани в няколко държави членки.**

4. **Постоянно е установявана** микробиологична устойчивост спрямо често използвани антимикробни средства при изолати от *Campylobacter spp.* при бройлери. Ко-резистентност към критично важни антимикробни средства като ciprofloxacin и erythromycin в бройлери или не е била открита, или се съобщава за много ниски нива на такава.

5. При бройлери и прасета се установява микробиологична устойчивост към много от използваните антимикробни средства при изолати на *E.coli*. Ко-резистентност към критично важни антимикробни средства при тези животински видове не се открива или са отчетени много ниски нива.

6. EFSA и ECDC следят AMR при хората, животните и в храните. Това е предпоставка за установяване на механизмите как AMR се развива и разпространява. В

своя план от 2011 г. за действие срещу нарастващите заплахи от AMR Европейската комисия идентифицира ключови приоритетни области, включително подобряване на мониторинга на антимикробната резистентност, за което настоящият съвместен доклад дава важен принос.

7. В доклада придобитата антимикробна резистентност при бактериите е означена като „*микробиологична резистентност*“. *Хармонизираният тест за определяне на граничните епидемиологични нива (ECOFFs)* е използван за интерпретиране на резултатите от животни и храни. Резултатите от тестването чувствителността на клиничните изолати от хора пък са интерпретирани с използването на *теста на клиничното прекъсване (CBPs)*, като ръководство за клинично третиране на пациентите с дадено антимикробно средство. При много от случаите СВР е по-слабо чувствително, отколкото използването на ECOFF за определяне на специфични комбинации от бактерии и лекарствени средства, което при интерпретирането на резултатите само от ECOFFs много често се определят като микробиологична резистентност, отколкото като СВPs. Прякото сравняване между изолати от различни източници е възможно, само когато критериите за интерпретация се отнасят за едни и същи нива на изпитване. Политиката от последните години на ECDC за хармонизиране на критериите за определяне на антимикробната резистентност при хората включват използването на количественото и определяне. Това обаче с използването на метода на ECOFFs за определяне на чувствителността на човешките изолати е невъзможно.

8. През 2012г., страните-членки са представили количествени данни за антимикробната резистентност на изолати от *Salmonella* и *Campylobacter* от случаи от хора, повечето интерпретирани чрез използване на метода на СВPs при определяне на резистентността на изолатите. Напротив, количествените данни с използване на метода за определяне на минималните инхибиторни концентрации (MICs) и/или определяне на диаметъра на инхибиране посредством използване на диск-дифузионния метод (IZD) при изолати от храни и животни са били интерпретирани с използването на резултатите от ECOFFs. Резултатите, получени ECOFFs обаче често са били по ниски отколкото с използването на СВPs, което е позволило много изолати да бъдат класифицирани като резистентни, независимо, че те са били повлияни от използваните минимални инхибиращи концентрации.

9. Антимикробна резистентност регулярно се наблюдава при щамове *Salmonella* и *Campylobacter*, изолирани от хора, както и от животни, от които се добиват храни. За много от антимикробните средства нивата на резистентност варират значително между отделните страни-членки и между отделните животински видове.

10. Някои антимикробни средства са определени от Световната здравна организация като критично важни за лечение на сериозни човешки инфекции: Като такива се използват ciprofloxacin и cefotaxim за салмонелоза (*Salmonella* инфекция) и ciprofloxacin и erythromycin за кампилобактериоза (*Campylobacter* инфекция). Антимикробни вещества, използвани за лечение на различни инфекциозни заболявания при животни, отглеждани за храни, могат да бъдат еднакви или да бъдат подобни на тези, използвани при хора, се считат за критично важни антимикробни средства за третиране на упорити тежки салмонелози при хората. По същия начин флуорквинолоните и макролидите, като еритромицин се считат за критично важни за третиране на тежки инфекции от *Campylobacter*.

11. В ЕС нивото на 'клиничната резистентност' при изолати от *Salmonella* spp. от хора е висока (между 23.6 % и 30.0 %) спрямо ампицилина, стрептомицина, сулфонамидите и тетрациклините. Противно, резистентността спрямо ципрофлоксацин и цефотаксим е сравнително ниска (средно <6 % и <2 %, респективно). Независимо от това, макар и сравнително ниски тези нива на резистентност са важни. Установените

нива на резистентност спрямо ципрофлоксацин са повлияни от нивата на интерпретиране на резултатите за отделните страни, като те са по-високи в страните, които използват по-чувствителни методи и критерии за чувствителност.

12. Полимикробната резистентност (Multi-drug resistance-MDR), определена като намалена чувствителност спрямо най-малко три антимикуробни вещества е висока или много висока за изолати на *Salmonella* от хора в 8 от 12 страни-членки, но в същото време тя е била с много ниски нива спрямо ко-резистентност на ципрофлоксацин и на цефотаксим. Нещо повече, *повечето от половината от всички изолати на Salmonella* са били чувствителни на широк кръг от антибиотици.

13. При храните и изолатите от животни най-висока „микробна резистентност“ спрямо ципрофлоксацин е отбелязана за изолати *Salmonella* spp. от пуйки за угояване, месо от бройлери и кокошки (*Gallus gallus*) (от 37.3 % до 86.2 %). При продуктивните групи разчленяване на вида *Gallus gallus* най-висока резистентност към ципрофлоксацин се установява при бройлерите (46.0 %), 25.5% - при родителските стада и 19,4% при кокошките носачки. При кравите и свинете за месо се наблюдават ниски нива на резистентност - 7.6 %–9.1 %.

14. „Микробиологичната резистентност“ към цефотаксим (трета генерация цефалоспорици) е наблюдавана при изолати на *Salmonella* spp. от *Gallus gallus*, пуйки, прасета и крави и месо добито от бройлери, прасета и крави, но с ниски до много ниски нива (0.4 %–4.5 %). Независимо, че тези нива са ниски все пак следва да се отбележи, че това са важни антимикуробни средства Устойчивост спрямо цефотаксим не бе наблюдавана при крави през 2011г., но през 2012 г. вече се установява някои страни-членки.

15. „Микробиологичната резистентност“ към тетрациклин, ампицилин и сулфонамиди е често срещана и обявявана спрямо изолати на *Salmonella* spp. при месо и животни (9.5 %–66.7 %). Устойчивостта спрямо тези антимикуробни средства е била висока при изолати от свине, пуйки и крави (34.5 %–66.7 %) в сравнение с изолатите от *Gallus gallus* (21.2 %–28.3 %).

16. Мулти-лекарствената резистентност (MDR, намалената чувствителност спрямо най-малко три антимикуробни средства, съгласно метода на ECOFFs) е била висока за изолати на *Salmonella* spp. при животни в някои от страните. Ко-резистентността спрямо клинично важни антимикуробни средства, като ципрофлоксацин и цефотаксим е била на ниски, до много ниски нива.

17. По-детайлният анализ на MDR при някои серовари *Salmonella*, включително анализа на високите нива на резистентност спрямо ципрофлоксацин е възможна за изолати от животни и храни Тези серовари са *Salmonella Kentucky* и *Infantis*, изолирани от бройлери и пуйки но не и от изолати от свине или крави, независимо, че са установявани в свинско месо. Малък брой изолати на серовара *S. Infantis*, показват петвалентна множествена резистентност спрямо антимикуробни средства, което е било отбелязвано и в предишни години.

18. Данните за MDR на изолатите от *Salmonella* от животни и месо също предоставят доказателства, свързани с вариации от: (1) не се открива лекарствена устойчивост при серовар *S. Enteritidis* с частична резистентност и повишена вирулентност за хора до и (2) разпространение на щамове с типична антимикуробна резистентност, добре илюстрирана при изолати на серовар *S. Typhimurium*.

19. „Клиничната резистентност“ сред изолатите на *Campylobacter* spp. при хора е била висока (между 32.4 % and 48.8 %) за ампицилин, ципрофлоксацин, нелидиксова киселина и тетрацикли). Нива на ниска резистентност (средно 3.1 %) са били наблюдавани спрямо клинично важния антибиотик еритромицин. Поли-резистентността при изолати на *Campylobacter* от хора е била умерена или висока в

някои от страните-членки. Нива на ко-резистентност спрямо клинично важни антимиокробни средства, като ципрофлоксацин и еритромицин са били с ниски средни нива при изолати от *Campylobacter jejuni* и умерени сред изолати от *Campylobacter coli*. Независимо от ниските нива на ко-резистентност, самият факт че тези антимиокробни средства са клинично важни е от голямо значение.

20. Често се установяват екстремално високи нива на „микробиологична резистентност“ спрямо хлорквинолони (ципрофлоксацин) при изолати от *C. coli* при месо от бройлери (*Gallus gallus*) - до 82.7 %, с по ниски нива при *C. jejuni* (до 59.5 %). Високи нива са отбелязвани и при изолати от свине и крави (32.0 % до 32.9 %).

21. Установено бе, че „микробиологичната резистентност“ спрямо еритромицин при изолати на *Campylobacter* от бройлери (*Gallus gallus*) и месо от бройлери се движи в границите 0.4 %–16.5 %. Най-високи нива на резистентност към еритромицина е наблюдавана при изолати *C. coli* от свине (23.9 %), докато в същото време резистентността в страните-членки спрямо това антимиокробно средство при изолати от *C. jejuni* от крави е много ниско (0.6 %).

22. Отчитайки факта, че докладваната от страните-членки „микробиологична резистентност“ към нелидиксова киселина и тетрациклини сред изолати на *Campylobacter* от месо и животни е варираща между 31.6 %–81.0 %, докато резистентността спрямо гентамицин е била ниска (0.2 %–4.1 %). Както при изолатите от *Salmonella*, нивата на резистентност към нелидиксова киселина следват тясно тези, наблюдавани при ципрофлоксацина.

23. Мулти лекарствената устойчивост (намалената чувствителност спрямо най-малко три антимиокробни средства, съгласно ECOFFs) е била в основни линии ниска при изолатите *C. jejuni* от бройлери. Не е била установена или установената ко-резистентност спрямо клинично важните антимиокробни средства ципрофлоксацин и еритромицин на същите изолати е била на ниски нива. Мулти и корезистентността при изолати *C. Coli от бройлери и прасета за угояване* основно е по-висока.

24. Анализът на данните от MDR за *Campylobacter* могат също да послужат като индикатори за различните механизми на резистентност. Резистентността спрямо ципрофлоксацин и еритромицин при *Campylobacter* обикновено е резултат от мутация.

25. Забелязват се различни статистически достоверни тенденции на национално ниво, като например при изолатите от животни на *Salmonella* spp. По-вече се наблюдава намаляване, отколкото нарастване на лекарствената устойчивост, докато при изолатите от *Campylobacter* се наблюдават по-вече нарастване, отколкото намаляване на устойчивостта.

26. При индикаторните (коменсалните) изолати на *E. coli* от животни, „микробиологичната резистентност“ спрямо ампицилин, стрептомицин, сулфонамиди и тетрациклини най-често се среща при птици от вида *Gallus gallus* и прасета (29.5 % и 54.7 % респективно), ниски нива са установени при крави (24.5 % – 30.6 %). Резистентността спрямо ципрофлоксацин и нелидиксова киселина е била най-висока сред изолатите от *E. coli* от *Gallus gallus* (до 47.4 %), докато нивата са били по-ниски при прасета и крави (4.9 % и 12.2 % респективно). Резистентността спрямо цефотаксим е била ниска при свине и крави (1.4 % и 2.4 %, респективно), и умерена при изолати от *Gallus gallus* (10.2 %). При отделните страни членки резистентността на индикаторните *E. Coli* спрямо цефотаксима варира в широки граници между отделните видове и продуктивни типове животни – от 0 % до 13.5 % при бройлерите.

27. Индикаторните *E. Coli*, изолирани от месо от птици (*Gallus gallus*), свине и крави показват умерени нива на резистентност спрямо ампицилин, сулфонамиди и тетрациклини. Резистентността е била 3% или по-ниска при изолати *E. coli* от месо от трите животински вида при всички страни-членки.

28. Общо, резистентността спрямо цефалоспорините от трето поколение при изолати *E. coli* е била по-висока от тази установена при *Salmonella* spp. при същите видове животни, което навежда на хипотезата, че *E. coli* може да изпълнява ролята на резервоар на гени за резистентност спрямо цефалоспорини за определени микроорганизми, като *Salmonella*.

29. При индикаторните (коменсалните) изолати на *E. coli* от животни в някои от страните-членки мултирезистентността е била висока. Ко-резистентността спрямо клинично важни антимикробни средства, като ципрофлоксацин и цефотаксим като цяло е била на много ниски нива. Отчитайки честотата на участие на резистентността на изолатите на *E. Coli* спрямо ципрофлоксацин, като компонент на MDR при изолатите от бройлери, тя е установена при 72.3 % от случаите и при 16.0 % от изолатите от свине с MDR.

Заключение: В доклада се използват различни тълкувателни критерии, за да се определят нивата на **микробиологичната резистентност** (устойчивост, установена при животни и храни) и **клинична резистентност** (устойчивост при хора). Критериите, използвани за оценка на микробиологичната резистентност, често са по-чувствителни от тези, предназначени за оценка на клиничната резистентност. Следователно, нивата на микробиологична устойчивост при животни и храни често са по-големи от тези при хора за дадена комбинация от бактерии и антимикробно вещество. **Следователно директни сравнения между констатациите при хора, при храни и при животни, представени в доклада, следва да се правят само когато критериите за тълкуване са от едно и също ниво.**

Бактериите, които най-често причиняват хранителни инфекции, като *Salmonella* и *Campylobacter*, показват значителна устойчивост към общо използваните антимикробни средства. Данните показват, че комбинираната резистентност (ко-резистентността) спрямо критично важни антимикробни вещества остава ниска. **Това означава, че все още съществуват възможности за лечение на сериозни инфекции, причинени от тези бактерии.** В повечето случаи обаче фактът, че се открива антимикробна резистентност, вече е причина за безпокойство.

Литературен източник: *The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012 Scientific report of EFSA and CDC. EFSA Journal 2014;12(3):3590*

30.04.2014 г.