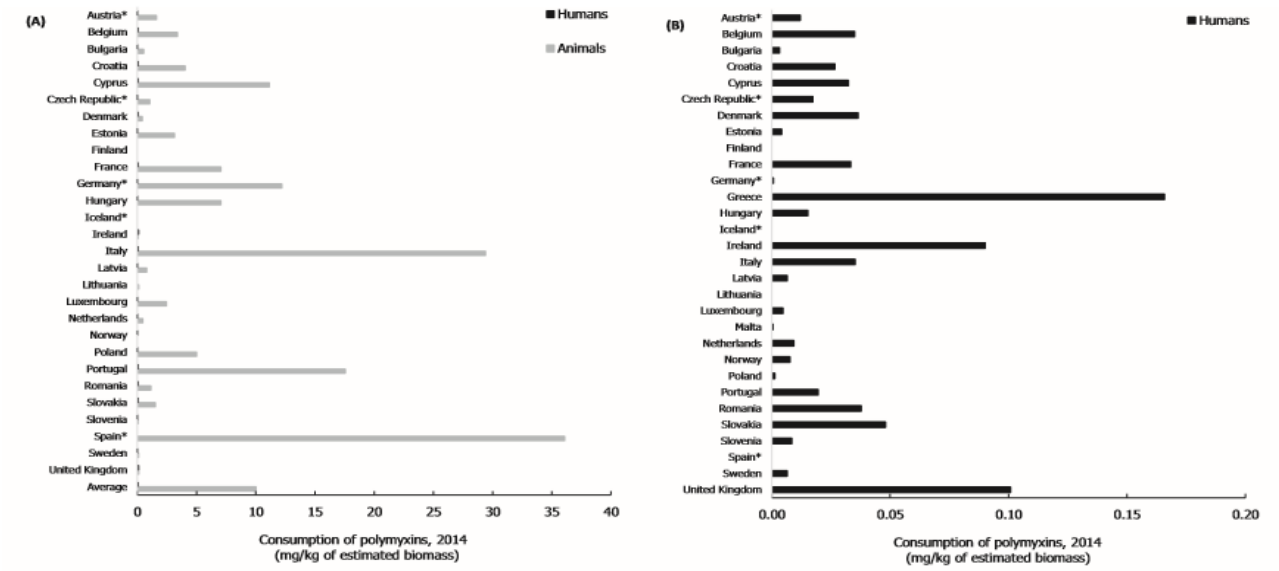
8.Употреба на полимиксини и развитие на антимикробна резистентност към тях

8.1. Потребление на полимиксини по държави

Полимиксините се считат от Световната здравна организация (СЗО) за едни от най-приоритетните и особено важни антимикробни средства (5-то издание на списъка, изготвен от СЗО на особено важните антимикробни средства (CIAs)) (WHO, 2017). Експертната група по антимикробна резистентност - AMEG (Antimicrobial Advice Expert Group) наскоро премести полимиксините в категория 2 (EMA / AMEG, 2016)*.[1]

По данни за 2014 г., подадени от страните членки на ЕС е изчислен средният прием на полимиксини при хора и продуктивни животни, като той е съответно 0,03 и 10,0 mg/kg биомаса. Приложението на полимиксини, при хора и продуктивни животни е показано на Фигура 1 А и В. Прилагането на тези антимикробни средства при продуктивни животни надхвърля това при хора, видно от фигурата. По подадена информация от Финландия, Исландия и Норвегия, полимиксините не се употребяват при продуктивни животни. Не се наблюдава значима връзка между приложението на полимиксини при хора и продуктивни животни в отделните държави (корелация на Spearman е ρ = 0,03).



Фигура 1: Данни за приема на полимиксини от населението са подадени от 28 държави членки на ЕС (А) и за продуктивни животни – от 30 държави (Б) за 2014 г.

[1] *http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/10/WC500214217.pdf

Звездата (*) показва, че за хуманната медицина са предоставени данни само за извънболничното потребление. Употребата на полимиксини, като процент от употребата на всички антимикробни средства се равнява на **51,4%**, като са взети предвид данни за приема при животни и хора за 2014 г.
1). Представените оценки са необработени и трябва да се тълкуват внимателно.

Забележка:„Средно претеглената стойност“ от данните е изчислена за всяка държава (Среднопретеглената средна аритметична стойност е равна на съотношението (сумата от продукта на стойността на характеристиката към честотата на повторение на даден атрибут) до (сумата от честотите на всички характеристики). Използва се, когато вариантите на изследваната популация са неравномерни.).

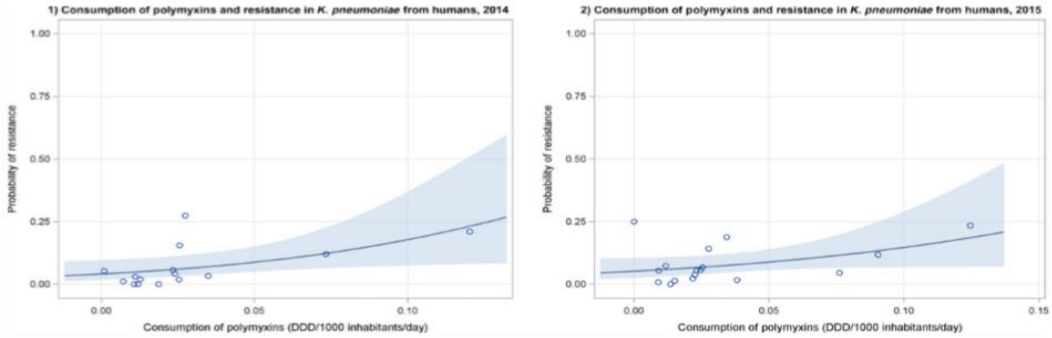
8.2. Употреба на полимиксини при хора и развитието на антимикробна резистентност при бактерии от човешки изолати

Направен е сравнителен анализ на данните за резистентността към полимиксини на инвазивна *Klebsiella pneumoniae* от човешки изолати и е изследвана взаимовръзката между резистентността и приема на тези антимикробни средства в границите на страните членки на ЕС за периода 2013-2015 г. Силната взаимовръзка между проявената от *K.pneumoniae* резистентност спрямо полимиксините и общото им потребление (извънболнично и болнично) е изследвана за периода 2014-2015 г. ($p < 0,05$). Като заключение би могло да се каже, че завишеният прием на полимиксини води до по-голяма вероятност за възникване на резистентност при инвазивни изолати на *K. Pneumoniae* (17% през 2014 г. и 13% през 2015 г.) (Таблица 2).

Year	Countries included in the analysis	OR	95% PL CI	p-value
***K. pneumoniae* – total consumption (community and hospitals)**				
2013	BE, CY, CZ, DE, EL, FR, HU, IT, LU, MT, NL, PL, PT, RO, SK, UK (n = 16)	1.13	0.96–1.31	0.112
2014	BE, CY, CZ, DE, EL, FR, HU, IT, MT, NL, PL, PT, RO, SK, UK (n = 15)	1.17	1.01–1.34	0.028
2015	AT, BE, CY, CZ, DE, EL, ES, FR, HU, IT, MT, NL, PL, PT, RO, SK, UK (n = 17)	1.13	1.02–1.26	0.014
***K. pneumoniae* – community consumption**				
2013	BE, CY, CZ, DE, EL, FR, HU, IT, LU, MT, NL, PL, PT, RO, SK, UK (n = 16)	1.01	0.65–1.37	0.953
2014	BE, CY, CZ, DE, EL, FR, HU, IT, MT, NL, PL, PT, RO, SK, UK (n = 15)	1.19	0.84–1.58	0.259
2015	AT, BE, CY, CZ, DE, EL, ES, FR, HU, IT, MT, NL, PL, PT, RO, SK, UK (n = 17)	1.06	0.82–1.31	0.599
***K. pneumoniae* – hospital consumption**				
2013	BE, CY, EL, FR, HU, IT, LU, MT, NL, PT, RO, SK, UK (n = 13)	1.21	0.97–1.46	0.062
2014	BE, CY, EL, FR, HU, IT, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SK, UK (n = 14)	1.17	0.96–1.39	0.085
2015	BE, CY, EL, FR, HU, IT, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SK, UK (n = 14)	1.22	1.07–1.38	0.001

Таблица 2: Резултати от логистична регресия за общото потребление на полимиксини и приложението им при хора (извънолнично и болнично), както и вероятността за резистентност към полимиксини при инвазивни *K. pneumoniae* от хора, ЕС / ЕИП, 2013-2015 г.

(Регресионният анализ показва причинно-следствени връзки между повече от две променливи.)
OR: коефициент на вероятност; PL CI: доверителен интервал на вероятността, 95%. OR варира от 0 до безкрайност. Когато OR е равно на 1 или CI включва 1, асоциацията не се счита за статистически значима. Точките представляват държавите включени в изследването.



Фигура 3: Графики на логистичен регресионен анализ на общото прилагане на полимиксини при хора, и вероятността за развитие на резистентност тези антимикробни средства при *K. Pneumoniae* , ЕС / ЕИП, (1) 2014 г. и (2) 2015 г.

Установени са незначителни зависимости при анализ на връзката между извънболничният прием на полимиксини при хората развитата от инвазивните изолати на *K. pneumoniae* резистентност към тях. Това е отчетено и за трите години от анализирания период (2013-2015 г.).

При вътреболничното лечение – съществена връзка е установена само за 2015 г.

8.3. Сравнение между приложението на полимиксини при животни и изграждането на резистентност към колистин при бактериите от животински изолати

Изпитването за чувствителност към колистин на бактериите, изолирани от продуктивни животни, става задължително в държавите членки на ЕС през 2014 г. Данни за резистентността към колистин не са налични за 2013 г. Чувствителността към колистин е тествана само при индикаторни щамове *E.coli*. Резистентността към колистин на различните серотипове Salmonella не са включени в анализа, поради това, че предстои класифициране от EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

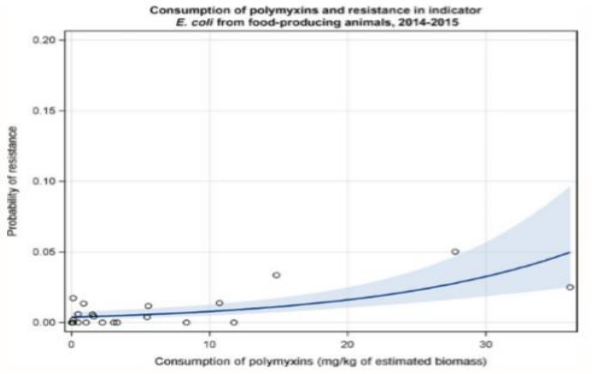
Приложение на полимиксини при продуктивни животни

С цел проследяване и анализ на взаимовръзката между приема на полимиксини и резистентността към колистин са взети предвид индикатора за антимикробна резистентност (SIMR) на индикаторни щамове на *E. coli* от продуктивни животни и приложението на полимиксини при животни. Данните, подадени от страните членки на ЕС са обобщени за периода 2014-2015г. и са представени в Таблица 4. Категорията "продуктивни животни" включва бройлери, пуйки, свине и телета за периода 2014-2015 г. Резистентността към колистин, наблюдавана при индикаторни щамове *E. coli* от продуктивни животни не е значителна, съгласно данните от страните, включени в анализа. Приложението на полимиксини варира от няколко единици до около 40 mg/kg биомаса. През периода 2014-2015г. се наблюдава сериозна статистически значима връзка между резистентността на *E. coli* към колистин и прилагането на полимиксини при животни.

Year	Countries included in the analysis	OR	95% PL CI	p-value
Indicator *E. coli*				
2014–2015	AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK (n = 26)	1.078	1.04–1.11	< 0.001

Таблица 4: Резултати от логистично регресионен анализ на приложение на полимиксини при продуктивни животни (mg/kg биомаса/ година) и вероятността за развитие на резистентност към тях при индикаторни *E. coli*.

OR: коефициент на вероятност; PL CI: доверителен интервал, 95%. Забележка: OR варира от 0 до безкрайност. Когато OR е равно на 1 или CI включва 1, асоциацията не се счита за статистически значима. По отношение на данните за резистентността, категорията "продуктивни животни" включва бройлери, пуйки, свине и телета за периода 2014-2015 г. Точките представляват страните, участващи в анализа.



Фигура 5: Графики, получени чрез логистичният регресионен анализ на прилагането на полимиксини при продуктивни животни и вероятността за развитие на резистентност към колистин в индикаторни *E. coli* изолирани от продуктивни животни, за периода 2014-2015 г.

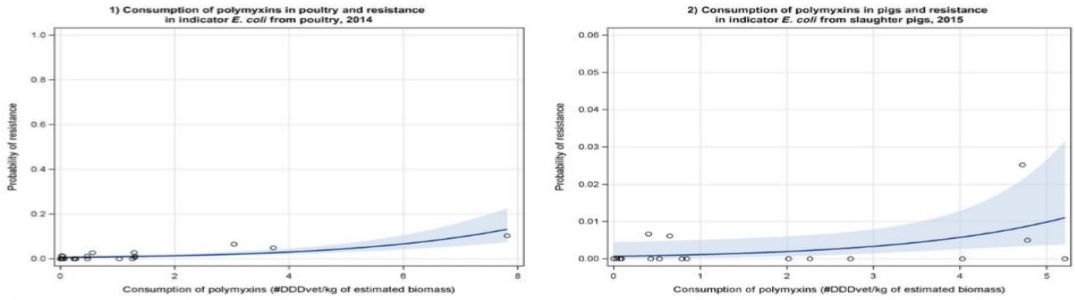
Приложение на полимиксини при свине и птици

Прогнозният прием на полимиксини при свине и домашни птици е сравнен с наличието на резистентност към колистин при индикаторни *E. coli*, изолирани от свине за клане (постъпили данни от 18 страни за 2015 г.) и от домашни птици (бройлери и пуйки) (данни от 27 държави за 2014 г.). Взаимовръзката е значителна между прилагането на полимиксини и резистентността към колистин в индикаторни *E. coli*, изолирани от свине и домашни птици.

Animal	Year	Countries included in the analysis	OR	95% PL CI	p-value
Indicator *E. coli*					
Poultry	2014	AT, BE, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, NL, NO, PL, PT, SE, SI, SK, UK (n = 27)	1.51	1.33–1.72	< 0.001
Pigs	2015	AT, BE, BG, CH, CY, DE, EE, FI, HR, HU, IE, LV, NO, PL, PT, RO, SE, SI, (n = 18)	1.72	1.13–3.06	0.011

Таблица 6: Резултати от логистично регресионен анализ за приложението на полимиксини при свине и домашни птици (DDD за животни/ kg биомаса/година) и вероятността за развитие на резистентност към полимиксини в индикаторни *E. coli* от домашни птици (бройлери и пуйки) и свине за клане

OR: коефициент на вероятност; PL CI: доверителен интервал, 95%. Забележка: OR варира от 0 до безкрайност. Когато OR е равно на 1 или CI включва 1, асоциацията не се счита за статистически значима. Точките представляват държавите, участващи в анализа. Категорията птици включва бройлери и пуйки.



Фигура 7: Логистични регресионни криви на прогнозираното приложение на полимиксини при свине / домашни птици и вероятността за развитие на резистентност към колистин при индикаторни *E. coli* от (1) домашни птици през 2014 г. и (2) от свине за клане през 2015 г.

8.4. Сравнителен анализ на резистентността към колистин при бактерии, изолирани от животни и от хора

Анализът на наличните данни за резистентността към колистин при бактерии, изолирани от животни и хора се оказва неубедителен, поради невъзможността да се сравнят данните за два различни бактериални вида, а именно: животински изолати от индикаторни *E. coli*, и човешки изолати от инвазивни *K. pneumoniae*. Във връзка с препоръките за намаляване употребата на колистин при продуктивни животни, проблемът с резистентността към колистин е подложен на сериозна дискусия (EMA / AMEG, 2016).

8.5. Основни изводи за полимиксините

- Полимиксините са категоризирани от AMEG в категория 2 и са направени препоръки за намаляване на употребата им при продуктивни животни. Данните, които са подадени от страните на ЕС, показват значително по-завишен прием на колистин при продуктивните животни, отколкото при хората. Количествата на прилагания колистин при продуктивните животни варира значително при различните докладвали държави, като в три от държавите, предоставили данни, колистинът не се използва във ветеринарната медицина. Не се наблюдава пряка връзка между употребата на полимиксини като антимикробни средства при животни и хора.
- При хората данните за резистентността към колистин се отнасят за инвазивни *K.pneumoniae* (установена устойчивост на карбапенем). След подробен анализ на постъпилите данни от страните членки на ЕС, е установена значима връзка между употребата на полимиксини в болничните заведения (DDD на 1000 жители/ден) и развитието на резистентност към тях при човешки инвазивни *K. pneumoniae* през 2015 г.
- При продуктивните животни, също са били установени значителни положителни взаимовръзки между прилагането и придобитата резистентност към колистин.
- Невъзможността за сравнителен анализ на резистентността към колистин при бактериалните изолати от хора и продуктивни животни, не позволява създаването на многовариантен модел.

Изготвил:

Красимира Захариева, главен експерт
Дирекция „Комуникация на риска, обучение и контактен център“ при ЦОРХВ