

На правах рукописи

РОЗЕНСОН
Олег Леонидович

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИБИОТИКОВ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

14.00.42 – клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2000

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Л.С. СТРАЧУНСКИЙ

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор В.Г. ПЛЕШКОВ

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор А.Н. ЦОЙ

Доктор медицинских наук, профессор М.Н. ЗУБКОВ

Ведущая организация: Волгоградская государственная медицинская академия

Защита состоится «___» _____ 2000 г. в ___ на заседании диссертационного совета К084.34.02 Смоленской государственной медицинской академии (214019, Смоленск, ул. Крупской, д.28)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии

Автореферат разослан «___» _____ 2000 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Т. Г. Степина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Интраабдоминальные инфекции являются актуальной проблемой в хирургической практике. Перитонит занимает особое место в структуре заболеваемости и смертности интраабдоминальных инфекций. Частота встречаемости перитонита составляет 15-20% при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и в 1% случаев перитонит является первичным (Савельев В.С.,1986). Летальность при перитоните колеблется в широком диапазоне от 4-6% до 58%, что зависит от причины перитонита, времени от начала заболевания до оперативного вмешательства, возраста больного и наличия сопутствующих заболеваний (Савельев В.С.,1986).

Проблема послеоперационных инфекций в хирургии, несмотря на высокую частоту применения антибиотиков, также остается актуальной. По отечественным данным, частота раневой инфекции после аппендэктомии составляет 13,1% в госпитальном периоде и 23,3% в постгоспитальном периоде (Каншин Н.Н. и соавт., 1991). В США ежегодно регистрируется 438500 случаев раневой инфекции, в структуре нозокомиальных инфекций они составляют 25%, а их частота варьирует от 2,2 до 4%, (Wenzel R.P., 1994; Haley R.W. et al., 1985; Wenzel R.P., 1992). Развитие раневой инфекции способствует удлинению сроков пребывания больного в стационаре в среднем на 1 неделю, увеличению расходов на проведение антибактериальной терапии, что в конечном итоге приводит к увеличению общей стоимости лечения на 10-20% (Haley R.W. et al., 1981).

Доля антибактериальных препаратов в бюджете лечебных учреждений составляет от 30% до 50% (Davey P.G. et al., 1992). На антимикробные препараты приходится почти 50% всех назначений антибиотиков в стационарах (Classen D.C. et al., 1992). Их необоснованное применение способствует распространению резистентных штаммов микроорганизмов, ведет к увеличению частоты нежелательных лекарственных реакций, что в конечном счете приводит к дополнительным затратам на лечение пациентов.

В большинстве случаев выбор антибиотиков для лечения хирургической инфекции производится эмпирически, без бактериологического подтверждения этиологии заболевания, что при неэффективности проводимой терапии требует продления госпитализации и новых врачебных назначений и, как следствие, увеличение затрат на лечение. Профилактическое назначение антибиотиков в хирургии часто не выполняется, так как у многих российских хирургов сложилось

скептическое отношение к антибиотикопрофилактике. Во многом это связано с тем, что «антибиотикопрофилактика» начинается после окончания операции, когда больной поступает в палату. Обычный курс такой профилактики составляет 5-7 дней и включает в себя антибиотики, имеющиеся в настоящее время в отделении (полусинтетические пенициллины, аминогликозиды). Лишь в отдельных стационарах используются протоколы периоперационной профилактики с введением первой дозы препарата перед началом операции. При проведении антибиотикопрофилактики не всегда проводится правильный выбор антибиотика и, что особенно важно для эффективной профилактики, часто не соблюдается время введения антибиотика относительно начала операции (Classen D.C. et al., 1992; Roy M.C. et al., 1997).

Фармакоэкономика - раздел экономики здравоохранения, который оценивает стоимость (затраты) и последствия (результаты) применения лекарственных препаратов, медицинских услуг и программ для принятия решения о последующем их практическом применении (Clemens K. et al., 1993). Целью фармакоэкономических исследований является не просто выбор наименее дорогого метода лечения, а определение наиболее эффективных альтернатив при наименьших затратах. Фармакоэкономические исследования режимов антибактериальной терапии и профилактики хирургической инфекции позволяют проводить их оптимизацию, учитывая данные не только клинической эффективности, безопасности и переносимости антибиотиков, но и общие затраты, связанные с лечением и профилактикой хирургической инфекции.

Фармакоэкономика является специфичной для каждой страны. Специфика заключается не в различных подходах к планированию, проведению фармакоэкономических исследований, анализе данных и представлении результатов. Она обусловлена различием между странами в (1) эпидемиологии заболеваний; (2) стоимости на лекарственные препараты; (3) стоимости медицинских услуги; (4) источников финансирования системы здравоохранения (Stratchounski L.S. et al., 1998). Кроме того, в России, как и в любой другой стране, существуют свои особенности применения антибактериальных препаратов, что связано с этиологической структурой заболевания, доступностью антибиотиков, принятыми подходами к лечению. В связи с этим, зарубежные фармакоэкономические данные не всегда можно экстраполировать на нашу систему здравоохранения и проведение локальных фармакоэкономических исследований является одним из методов получения достоверных

фармакоэкономических данных. В настоящее время в России не разработана политика назначения антибиотиков, учитывающая не только клиническую эффективность, но и экономические факторы.

Таким образом, является актуальным проведение комплексной работы, направленной на фармакоэкономическую оптимизацию антибактериальной терапии перитонитов и антибиотикопрофилактику хирургической инфекции.

Цель исследования

Разработать пути оптимизации применения антибиотиков в абдоминальной хирургии на основе фармакоэкономического анализа использования антибактериальных препаратов для лечения интраабдоминальных инфекций и профилактики послеоперационных инфекционных осложнений при холецистэктомии, аппендэктомии и грыжесечении.

Задачи исследования

1. Провести фармакоэкономический анализ применения цефалоспоринов II поколения (цефамандол) и аминогликозидов (тобрамицин) по сравнению с традиционно проводимой терапией у пациентов с аппендикулярным перитонитом.
2. Провести фармакоэкономический анализ применения антибиотиков с профилактической целью в хирургии.
3. Изучить структуру потребления антибиотиков для профилактики и лечения хирургической инфекции.
4. На основании полученных данных разработать рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для профилактики и лечения хирургической инфекции.

Научная новизна работы

- Впервые проведено фармакоэкономическое исследование «минимизация стоимости» комбинации цефалоспоринов II поколения (цефамандол) и аминогликозидов (тобрамицин) по сравнению с традиционной терапией у пациентов с аппендикулярным перитонитом, в ходе которого установлено, что различия в общей стоимости лечения обусловлены разницей в курсовой стоимости антибактериальной терапии.
- Впервые выполнен фармакоэкономический анализ антибиотикопрофилактики послеоперационных инфекционных осложнений при проведении

холецистэктомии, аппендэктомии и грыжесечении, в результате которого показана фармакоэкономическая целесообразность проведения антибиотико-профилактики при открытой холецистэктомии по сравнению с тактикой без антибиотикопрофилактики.

- Установлено, что стоимость лечения одного случая раневой инфекции после открытой холецистэктомии в среднем в 10 раз превосходит стоимость профилактики одного случая раневой инфекции.
- Показано, что проведение антибиотикопрофилактики при холецистэктомии ведет к сокращению продолжительности послеоперационной госпитализации в среднем на 3,8 суток по сравнению с тактикой без антибиотикопрофилактики

Практическая ценность работы

1. Показано значение фармакоэкономического анализа для оптимизации антибактериальной терапии интраабдоминальной инфекции.
2. Установлена фармакоэкономическая нецелесообразность применения антибиотиков в послеоперационном периоде с профилактической целью.
3. На основании данных по частоте послеоперационной раневой инфекции, стоимости антибиотикопрофилактики и стоимости лечения раневой инфекции разработаны рекомендации по фармакоэкономической оценке антибиотикопрофилактики в хирургии.

Положения, выносимые на защиту

1. Выбор антибиотиков при интраабдоминальных инфекциях должен проводиться с учетом фармакоэкономических данных.
2. Антибиотикопрофилактика при открытой холецистэктомии является фармакоэкономически целесообразной по сравнению с тактикой без проведения антибиотикопрофилактики.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы Смоленской областной клинической больницы.

Основные положения работы включены:

- в материалы лекций и семинаров занятий со студентами, врачами на кафедре клинической фармакологии и антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;
- в материалы лекций, проводимых в рамках курсов по фармакоэкономике Российского общества фармакоэкономических исследований;

- в Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система).

Апробация работы

Результаты исследований доложены на V Российском национальном конгрессе “Человек и Лекарство” (Москва 1998 год), на I Европейской конференции по фармакоэкономике (Германия, 1998 год), на VI Российском национальном конгресс “Человек и Лекарство” (Москва, 1999 год), VII Российском национальном конгресс “Человек и Лекарство” (Москва, 2000 год).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 в центральной и 4 в зарубежной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на _____ страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, объема и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, включающего 160 источников, из которых 6 отечественных и 151 зарубежный. Диссертация иллюстрирована 55 таблицами, 3 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Фармакоэкономический анализ антибиотикотерапии аппендикулярного перитонита

Фармакоэкономическое исследование комбинации цефамандол и тобрамицин по сравнению с традиционной антибиотикотерапией проводилось на базе кафедры госпитальной хирургии Смоленской государственной медицинской академии; кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей Волгоградской государственной медицинской академии; кафедры клинической фармакологии Ярославльской государственной медицинской академии за период 1996 – 1997 гг. Фармакоэкономическое исследование включало сравнительную оценку клинической эффективности, безопасности исследуемых режимов и общей стоимости лечения пациентов с аппендикулярным перитонитом. По дизайну исследование было открытым, проспективным, рандомизированным, IV фаза. Исследование было выполнено у 92 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом местного аппендикулярного перитонита, установленного во время оперативного вмешательства. Основными критериями для включения пациентов в

исследование было наличие клинических признаков местного аппендикулярного перитонита, а также отсутствие предшествующей антибактериальной терапии. Цефамандол, тобрамицин получали 47/92 (51,1%) пациентов, традиционную терапию - 45/92 (48,9%) пациентов. В группе традиционной терапии выбор антибиотика или комбинации антибиотиков, имеющих в центре исследования, для лечения аппендикулярного перитонита и их режима дозирования проводился врачом-исследователем.

Фармакоэкономический анализ у пациентов, получавших цефамандол тобрамицин и традиционную терапию включал: (1) сравнительный анализ клинической эффективности; (2) сравнительный анализ безопасности; (3) сравнительный анализ стоимости лечения. Перспектива фармакоэкономического анализа была лечебное учреждение, поэтому оценивалась прямая медицинская стоимость заболевания. Показатели стоимости лечебно-диагностических процедур, стоимость койко-дня были предоставлены каждым центром на момент завершения исследования. Данные по стоимости лекарственных препаратов были взяты на момент завершения исследования из Российского Фармацевтического бюллетеня.

Фармакоэкономический анализ антибиотикопрофилактики

Фармакоэкономический анализ периоперационной антибиотикопрофилактики проводился на базе кафедры клинической фармакологии и антимикробной химиотерапии СГМА. Объектом исследования были истории болезни пациентов, перенесших холецистэктомию, аппендэктомию и грыжесечение за период с 1 января по 30 июня 1993 и 1998 г. в отделении абдоминальной хирургии Смоленской областной клинической больницы. Всего было проанализировано 327 историй болезни пациентов в возрасте старше 18 лет, из которых 137 были оперировано по поводу холецистэктомии (1993 г. – 38; 1998 г. – 99), 100 – аппендэктомии (1993 г. – 62; 1998 г. – 38), и 90 – грыжесечения (1993 г. – 51; 1998 г. – 39),.

Однородность сравниваемых групп оценивалась на основании демографических факторов (пол, возраст) и факторов риска развития раневой инфекции (возраст старше 55 лет; ожирение; наличие желтухи; сахарный диабет; прием кортикостероидов или цитостатиков; оперативные вмешательства за последний месяц; антибактериальная терапия в предоперационном периоде; гипотензия во время операции; дренирование раны; хронические инфекции в анамнезе).

Задачами фармакоэкономического анализа периоперационной антибиотикопрофилактики являлись: (1) анализ частоты и качества проведения антибиотикопрофилактики (выбор антибиотика, время введения относительно операции, доза, путь введения); (2) анализ клинической эффективности антибиотикопрофилактики; (3) экономический анализ.

Экономический анализ в исследуемых группах включал: (а) анализ стоимости антибиотикопрофилактики; (б) определение пороговой стоимости антибиотикопрофилактики – стоимость профилактики одного случая раневой инфекции; (в) анализ стоимости лечения раневой инфекции; (г) определение продолжительности общей и послеоперационной госпитализации; (д) анализ целесообразности применения антибиотиков в послеоперационном периоде.

Анализ стоимости антибиотикопрофилактики проводился на основании средней дозы, кратности назначения и стоимости антибиотиков, назначенных при проведении антибиотикопрофилактики. Пороговая стоимость антибиотикопрофилактики определялась как произведение показателя количество пациентов для профилактики (КПП) и стоимости антибиотикопрофилактики. Определение КПП проводилось по формуле:

$$\text{КПП} = \frac{1 + (\text{ЧРИ}^* \times (\text{отношение шансов} - 1))}{\text{ЧРИ} \times (\text{отношение шансов} - 1) \times (\text{ЧРИ} - 1)}$$

где ЧРИ – частота (%) раневой инфекции в стационаре при отсутствии антибиотикопрофилактики.

Стоимость лечения раневой инфекции рассчитывалась на основании данных потребления медицинских ресурсов при лечении раневой инфекции и стоимости каждого из них. Для оценки фармакоэкономической целесообразности проведения антибиотикопрофилактики определялся коэффициент: стоимость лечения раневой инфекции/пороговая стоимость антибиотикопрофилактики (СЛРИ/ПСАБП). Проведение антибиотикопрофилактики считалось фармакоэкономически оправданным при значении коэффициента СЛРИ/ПСАБП >1.

Средняя продолжительность общей и послеоперационной госпитализации анализировалась на основании даты поступления, выписки и операции пациентов, включенных в анализ. Анализ целесообразности применения антибиотиков в послеоперационном периоде проводился, исходя из частоты применения антибиотиков при наличии документированной инфекции.

Перевод данных потребления медицинских ресурсов (лекарственная терапия, лечебно-диагностические мероприятия, койко-день) в денежные единицы проводился на основании Государственного реестра цен на лекарственные средства (12.02.99) и Прейскуранта цен на медицинские услуги Смоленской областной клинической больницы, 1999 г. При выборе лекарственных препаратов предпочтение отдавалось отечественным аналогам как наиболее часто используемым в российских стационарах.

Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Института, США, версия 6.12).

Для демографических переменных и прогностических факторов (начальная тяжесть состояния, сопутствующие заболевания, факторы риска) была оценена однородность сравниваемых групп с использованием дисперсионного анализа для количественных переменных и таблиц сопряженности для качественных переменных.

Сравнение групп пациентов по количественным переменным выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента при параметрическом и критерия Вилкоксона при непараметрическом распределении данных. Для сравнения качественных переменных применялся критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Достоверность изменений показателей на момент завершения лечения относительно исходного уровня для каждой группы лечения проверялась для количественных переменных парным t-критерия Стьюдента, для качественных переменных критерием МакНемара. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости (P) 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Фармакоэкономическое исследование антибактериальной терапии аппендикулярного перитонита

В исследовании включались пациенты с одинаковой патологией, сравниваемые группы были сопоставимы по демографическим показателям и наличию сопутствующих заболеваний.

Анализ традиционной антибиотикотерапии показал, что в большинстве случаев (76%) антибиотиками выбора были полусинтетические пенициллины (пенициллин, ампициллин) и аминогликозиды (гентамицин), которые применялись как в виде монотерапии, так и комбинированно. Первым по частоте в группе традиционная терапия был ампициллин – 27%, затем комбинация ампициллина с

гентамицином - 18% случаев (Рисунок 1). Выбор полусинтетических пенициллинов и аминогликозидов был обусловлен тем, что указанные группы антибиотиков являются наиболее доступными для наших стационаров. Метронидазол для усиления антианаэробной активности антибактериальной терапии получали 4/45 пациентов (9%) в группе цефамандол + тобрамицин и 5/47 (11%) пациентов в группе традиционная терапия.

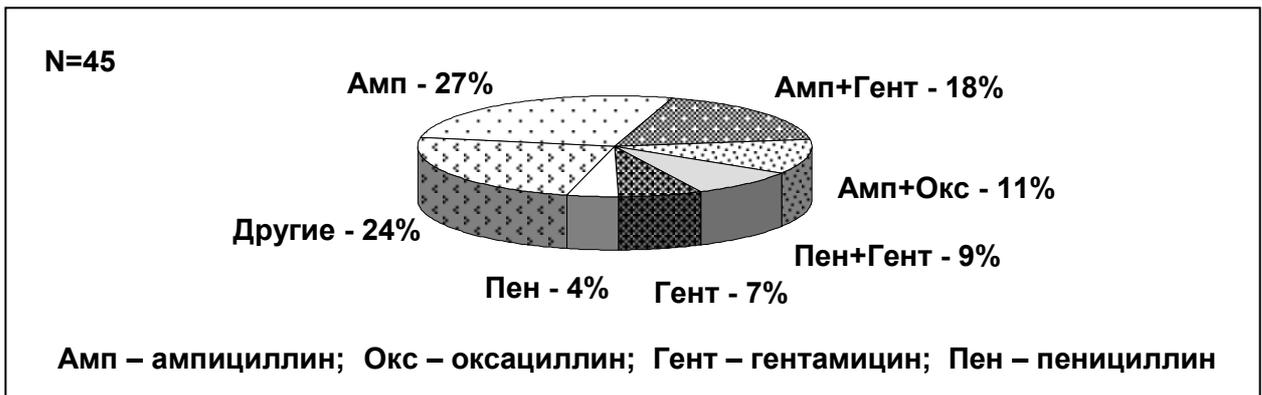


Рисунок 1. Антибиотики выбора в группе традиционная терапия

По динамике основных симптомов аппендикулярного перитонита (температура тела, симптомы интоксикации, положительные симптомы раздражения брюшины) пациенты в группах цефамандол + тобрамицин и традиционной терапии достоверно не различались. Оценка клинической эффективности проводилась на основании критериев, разработанных Европейским обществом по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. В нашем исследовании была продемонстрирована высокая клиническая эффективность комбинации цефамандол + тобрамицин (95,5%) и традиционной терапии (91,1%). Указанные различия в клинической эффективности не были статистически значимыми, $P=1,000$. Оценка переносимости включала в себя частоту и интенсивность нежелательных явлений, появление клинически значимых отклонений в лабораторных показателях. В нашем исследовании оба режима продемонстрировали высокий профиль безопасности. Нежелательные явления в группе цефамандол + тобрамицин наблюдались у 3/47 (6,4%) пациентов и у 1/45 (2,2%) пациента, получавших традиционную терапию. Отмеченные различия частоты нежелательных явлений не были статистически значимыми, $P=0,617$ (Рисунок 2).

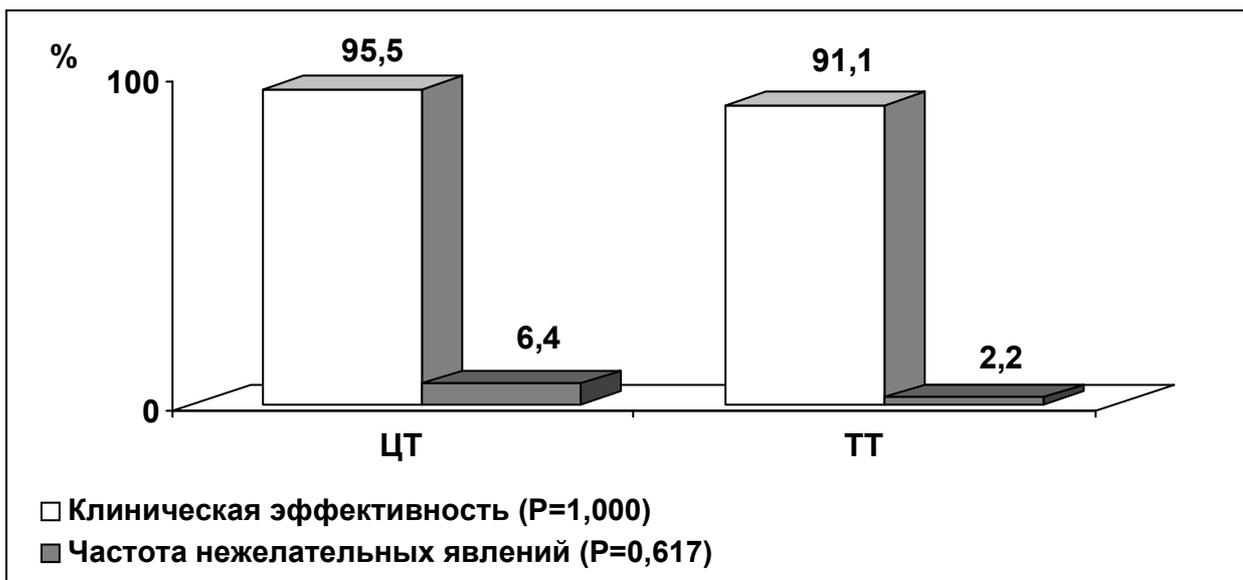


Рисунок 2. Клиническая эффективность и безопасность в группах цефамандол, тобрамицин (ЦТ) и традиционная терапия (ТТ)

Нами был проведен фармакоэкономический анализ «минимизация стоимости», так как исследуемые режимы антибактериальной терапии статистически значимо не различались по клинической эффективности и безопасности. Стоимость лечения в каждой группе была разделена на 3 уровня: I уровень - стоимость антибактериальной терапии; II уровень - стоимость лечения без стоимости антибиотиков; III уровень - общая стоимость лечения. Разделение стоимости на уровни позволило определить, какой компонент оказывал влияние на разницу в общей стоимости. Стоимость антибактериальной терапии аппендикулярного перитонита была в 6,9 раза выше в группе цефамандол + тобрамицин (595±236 рублей), чем в группе традиционной терапии (86±76 рублей). В то же время стоимость лечения без антибиотиков была сопоставима в исследуемых группах и составила 994±575 рубля в группе цефамандол + тобрамицин и 1010±559 рублей в группе традиционной терапии. Общая стоимость была в 1,4 раза выше в группе цефамандол + тобрамицин (1589±682 рубля) по сравнению с традиционной терапией (1096±572 рубля). Различия между группами в стоимости I и III уровней были статистически значимыми, P=0,001 (Таблица 1).

Таблица 1. Результаты анализа «минимизация стоимости» в группах цефамандол, тобрамицин (ЦТ) и традиционная терапия (ТТ)

	ЦТ	ТТ	Р
УРОВЕНЬ I			
Рубли, тысячи	595 _± 236	86 _± 76	0,001
УРОВЕНЬ II			
Рубли, тысячи	994 _± 575	1010 _± 559	0,904
УРОВЕНЬ III			
Рубли, тысячи	1589 _± 682	1096 _± 572	0,001

Таким образом, основным фактором, оказывающим влияние на общую стоимость лечения перитонита, является курсовая стоимость антибиотикотерапии. При лечении аппендикулярного перитонита комбинация цефалоспоринов II поколения (цефамандол) и аминогликозидов (тобрамицин) не имеет фармакоэкономических преимуществ перед традиционной антибиотикотерапией, включающей комбинацию полусинтетических пенициллинов с гентамицином.

Результаты большинства зарубежных фармакоэкономических исследований показывают, что в структуре стоимости заболевания при стационарном лечении основным фактором, влияющим на общую стоимость является длительность госпитализации, что обусловлено ее высокой стоимостью по сравнению с затратами на лекарственную терапию (Jhee S. S. et al., 1995). Как было показано в нашем исследовании, основное влияние на общую стоимость лечения оказывала стоимость антибактериальной терапии. Поэтому фармакоэкономическая оптимизация лечения интраабдоминальной инфекции, в первую очередь, должна быть направлена на выбор антибактериальной терапии с учетом клинической эффективности, безопасности и экономических показателей.

Фармакоэкономическое исследование антибиотикопрофилактики

Проведенное нами исследование показало, что в 1993 году при холецистэктомии, аппендэктомии и грыжесечении антибиотикопрофилактика не проводилась. В 1998 году частота ее проведения достоверно возросла при холецистэктомии и грыжесечении и составила 78% (77/99 пациентов) и 46% (18/39 пациентов), соответственно. Было установлено, что при аппендэктомии ситуация с профилактическим применением антибиотиков не изменилась: в 1998 году как и

в 1993 году антибиотикопрофилактика не проводилась (Рисунок 3). При проведении открытой холецистэктомии антибиотикопрофилактика достоверно снижает частоту послеоперационной инфекции, что подтверждено результатами мета-анализа проспективных клинических испытаний (Meijer W.S. et al., 1990). Грыжесечение не требует проведения антибиотикопрофилактики, так как результаты рандомизированных клинических испытаний не подтвердили, что она достоверно снижает частоту послеоперационной инфекции (Taylor E.W. et al., 1998; Platt R. et al., 1990). Аппендэктомия является показанием к антибиотикопрофилактике (Willis A.T. et al., 1976; Winslow R.E. et al., 1983; Donovan I.A. et al., 1979). Проведение антибиотикопрофилактики при аппендэктомии позволяет сократить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений в среднем с 10% до 1% случаев (Kernodle D.S. et al., 1995).

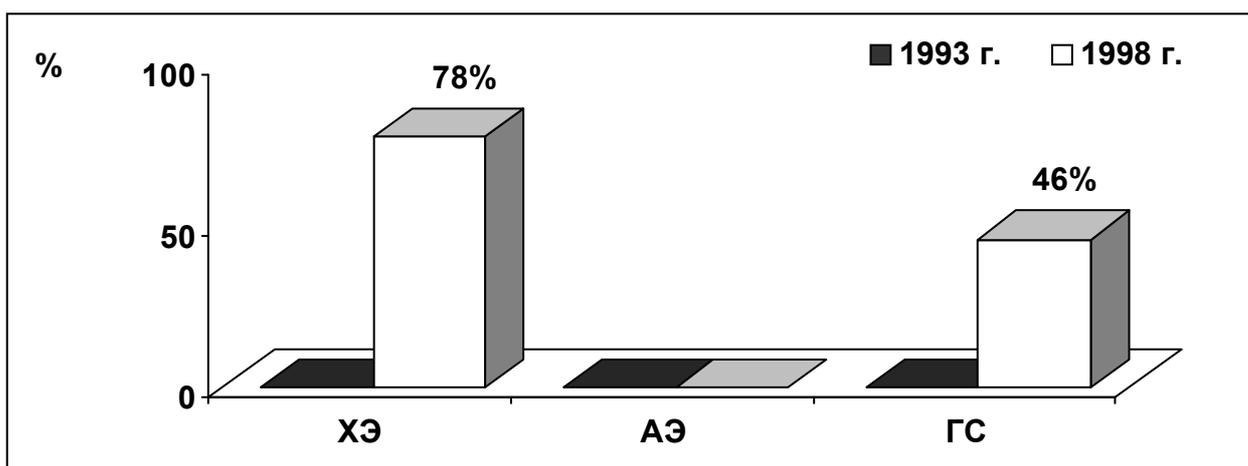


Рисунок 3. Частота проведения антибиотикопрофилактики при холецистэктомии (ХЭ), аппендэктомии (АЭ) и грыжесечении (ГС).

Нами было отмечено улучшение ситуации с профилактическим применением антибиотиков в 1998 году по сравнению с 1993 годом в отделении чистой хирургии Смоленской областной клинической больницы (СОКБ) после проведения комплекса образовательных и административных мероприятий, направленных на рациональное профилактическое применение антибиотиков в отделениях хирургического профиля. Мероприятия включали проведение лекций по антибиотикопрофилактике среди хирургов СОКБ, распространение практических рекомендаций по антибиотикопрофилактике в отделениях хирургического профиля СОКБ, участие хирургов СОКБ в научно-практических конференциях по антимикробной химиотерапии, проведение в отделениях

хирургического профиля СОКБ исследований по антибиотикопрофилактике, распоряжение главного врача «О мерах по улучшению профилактического применения антибиотиков в отделениях хирургического профиля» - 1995 год.

Из антибиотиков выбора для антибиотикопрофилактики при холецистэктомии со схожей частотой назначались цефалоспорины I и III поколений: цефазолин получали 35/77 пациентов (45%), цефотаксим 33/77 (43%). Цефалоспорин II поколения (цефуроксим) получали 9/77(12%) пациентов (Рисунок 4). При выборе антибиотиков для антибиотикопрофилактики по спектру активности следует отдавать предпочтение препаратам активным против большинства возбудителей раневой инфекции. Раневую инфекцию вызывает сравнительно небольшое число микроорганизмов: грамположительная флора кожных покровов и, в первую очередь, золотистый и эпидермальный стафилококки - 80% от общего числа послеоперационных нагноений (Стручков В.И. и соавт., 1981). Поэтому выбор антибиотиков в большинстве случаев ограничен цефалоспоридами I-II поколений (цефазолин, цефутоксим). В нашем исследовании выбор цефалоспоринов для антибиотикопрофилактики при проведении холецистэктомии являлся обоснованным, за исключением цефотаксима, активность которого против грамположительной флоры уступает цефалоспоридам I-II поколений. При холецистэктомии антибиотиками выбора для антибиотикопрофилактики являются цефазолин, цефутоксим, при аппендэктомии - амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам (Abramowicz M. et al., 1997).

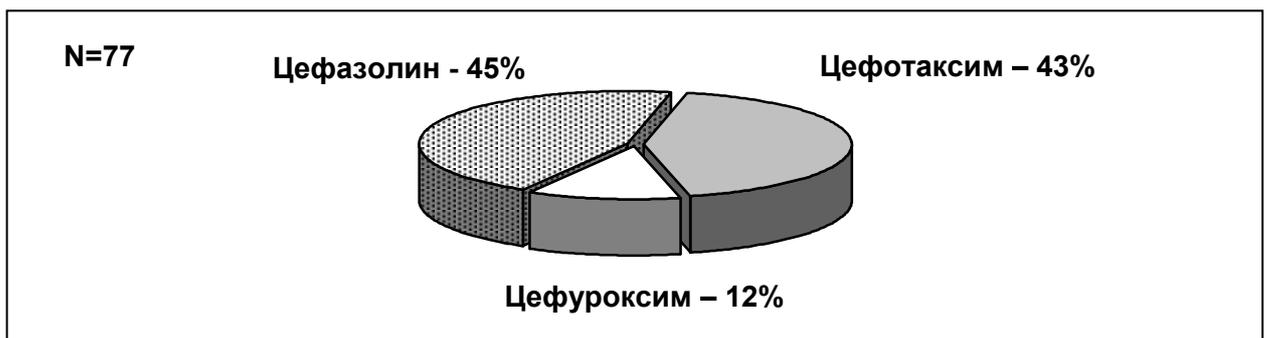


Рисунок 4. Препараты выбора для антибиотикопрофилактики при холецистэктомии, 1998 г.

Анализ времени антибиотикопрофилактики операции показал, что во всех случаях временной промежуток не превышал 2 часов до и 3 часов после начала операции. При холецистэктомии 43/77 (56%) пациентам антибиотики назначались до операции, 30/77 (39%) пациентам во время операции и 4/77 (5%) пациентам до и во время операции. Введение антибиотика ранее, чем за 2 часа до операции,

позже 3 часов после начала операции или после окончания операции является неэффективным в плане снижения частоты послеоперационных раневых инфекций (Classen D.C. et al., 1992).

Проведенный нами анализ выбора дозы антибиотиков для антибиотикопрофилактики показал, что во всех случаях дозы антибиотиков не превышали терапевтические, что соответствует современным рекомендациям. Было установлено, что все антибиотики вводились внутривенно в виде инъекций или инфузий. В настоящее время внутривенное введение антибиотиков во время вводного наркоза широко используется в клинической практике, что обеспечивает достаточную концентрацию препарата во время операции.

В 1993 году за первые полгода у пациентов, перенесших холецистэктомию, не было зарегистрировано ни одного случая послеоперационной инфекции, в то время как в 1998 году за первые полгода частота послеоперационной инфекции составила в среднем 4,0% случаев, что с учетом проведения антибиотикопрофилактики соответствует данным, полученным в других исследованиях (Kernodle D.S. et al., 1995). При аппендэктомии и грыжесечении частота послеоперационной инфекции составила в 1993 и 1998 гг. 8,1%, 10,5% и 5,9%, 2,6%, соответственно (Рисунок 5).

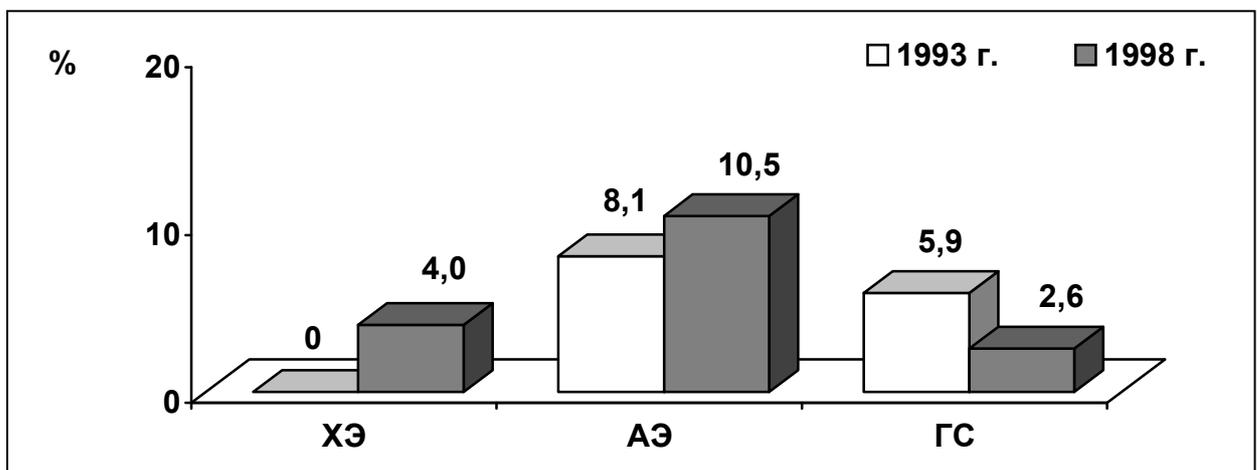


Рисунок 5. Частота раневой инфекции после холецистэктомии (ХЭ), аппендэктомии (АЭ) и грыжесечения (ГС).

Различия в частоте послеоперационной инфекции между исследуемыми группами не были статистически значимыми. Наиболее частой послеоперационной инфекцией отмечалась раневая инфекция. Анализ клинической эффективности антибиотикопрофилактики не показал достоверных различий в частоте послеоперационной инфекции в исследуемых группах в

зависимости от ее проведения. Основной причиной данного факта является, то, что для достоверного доказательства клинической эффективности антибиотикопрофилактики в исследование необходимо включать большое количество пациентов. Например, если предполагается, что антибиотикопрофилактика сократит частоту раневой инфекции с 7,5% до 2,5% при мощности вывода 80%, то необходимо включить в исследование не менее 1600 пациентов (Kelly M.J., 1999).

В результате экономического анализа была определена пороговая стоимость антибиотикопрофилактики (ПСАБП), которая рассчитывалась как произведение коэффициента количество пациентов для профилактики (КПП) и средней стоимости антибиотикопрофилактики. Средняя стоимость антибиотикопрофилактики при холецистэктомии была 52 ± 32 рубля, КПП – 10 пациентов. Пороговая стоимость антибиотикопрофилактики составила 520 рублей.

$$\text{КПП} = 1 + (0,04 \times (0,3 - 1)) / 0,04 \times (0,3 - 1) \times (0,04 - 1) = 10$$

$$\text{ПСАБП} = \text{КПП} \times \text{Стоимость АБП} = 10 \times 52 = 520 \text{ рублей.}$$

Стоимость лечения раневой инфекции определялась на основании комплекса лечебно-диагностических мероприятий при развитии раневой инфекции. Стоимость лечения одного случая раневой инфекции после холецистэктомии составила 5335 рублей. Было установлено, что стоимость лечения раневой инфекции после холецистэктомии превышала пороговую стоимость антибиотикопрофилактики в 10,3 раза (Рисунок 6).

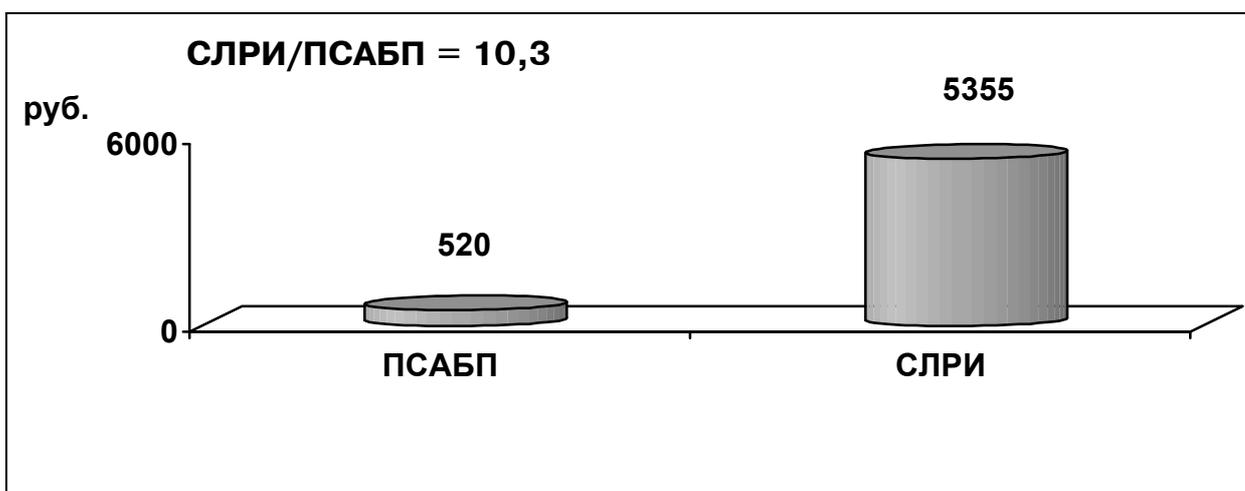


Рисунок 6. Пороговая стоимость антибиотикопрофилактики (ПСАБП) и стоимость лечения раневой инфекции (СЛРИ), руб.

Анализ продолжительности послеоперационной госпитализации при открытой холецистэктомии в 1998 году в зависимости от проведения антибиотикопрофилактики показал статистически значимое ($P=0,01$) сокращение госпитализации на 3,8 суток (Рисунок 7). При проведении антибиотикопрофилактики послеоперационная госпитализация при холецистэктомии составила 8,8 суток, в то время как в группе без антибиотикопрофилактики она составила 12,6 суток, что косвенно показывает экономическое преимущество антибиотикопрофилактики при холецистэктомии по сравнению с тактикой без проведения антибиотикопрофилактики. Данные об увеличении продолжительности госпитализации при развитии послеоперационных осложнений были получены рядом исследователей. Так, DiPiro J.T. в 1998 г. было установлено, что развитие инфекционных осложнений в среднем удлиняет продолжительность госпитализации на 10 дней. В другом исследовании Vegas A.A. в 1993 г. установил, что поверхностная раневая инфекция увеличивает продолжительность госпитализации в среднем на 12,6 дней, глубокая раневая инфекция на 14,3 дня.

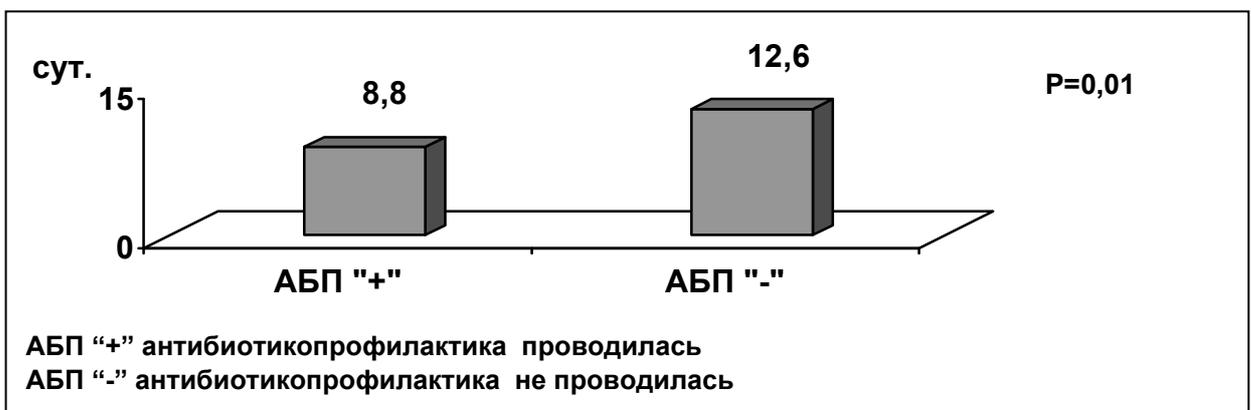


Рисунок 7. Длительность госпитализации после холецистэктомии, 1998 г.

Нами был проведен анализ рационального назначения антибиотиков в послеоперационном периоде. Назначение антибиотика или комбинации антибиотиков в послеоперационном периоде считалось обоснованным при наличии документированной инфекции. Частота применения антибиотиков без документированной инфекции в послеоперационном периоде после холецистэктомии достоверно сократилась в 1998 году в 2,7 раза и составила 31% (29/95) случаев по сравнению с 1993 годом – 82% (31/38) случаев. У пациентов, перенесших аппендэктомию, необоснованное назначение антибиотиков в послеоперационном периоде без документированной инфекции в 1993 и 1998

годах составило 68% (39/57, 23/34) случаев, после грыжесечения в 33% (16/48) и 34% (13/38) случаев, соответственно (Рисунок 8). Было отмечено изменение структуры потребления антибиотиков. В 1993 году наиболее часто назначался пенициллин: при холецистэктомии - 68% (32/47), при аппендэктомии – 90% (43/48), при грыжесечении – 74% (17/23). В 1998 году преимущественно назначались гентамицин: при холецистэктомии – 39% (21/54), при аппендэктомии – 35% (12/34), при грыжесечении – 40% (8/20); оксациллин: при холецистэктомии – 33% (18/54), при аппендэктомии – 21% (7/34), при грыжесечении – 25% (5/20); ампициллин: при холецистэктомии – 20% (11/54), при аппендэктомии – 27% (9/34), при грыжесечении – 20% (4/20). Проблема, связанная с необоснованным применением антибиотиков в послеоперационном периоде является актуальной для многих лечебных учреждений. В исследовании, проведенном Motola G. et al. было установлено, что при проведении чистых оперативных вмешательств длительность курсов антибиотикопрофилактики составляла от $1,1 \pm 0,3$ до $4,6 \pm 2,8$ дней, при условно-чистых от $3,6 \pm 2,4$ до $5,2 \pm 3,7$ дней (Motola G., 1998).

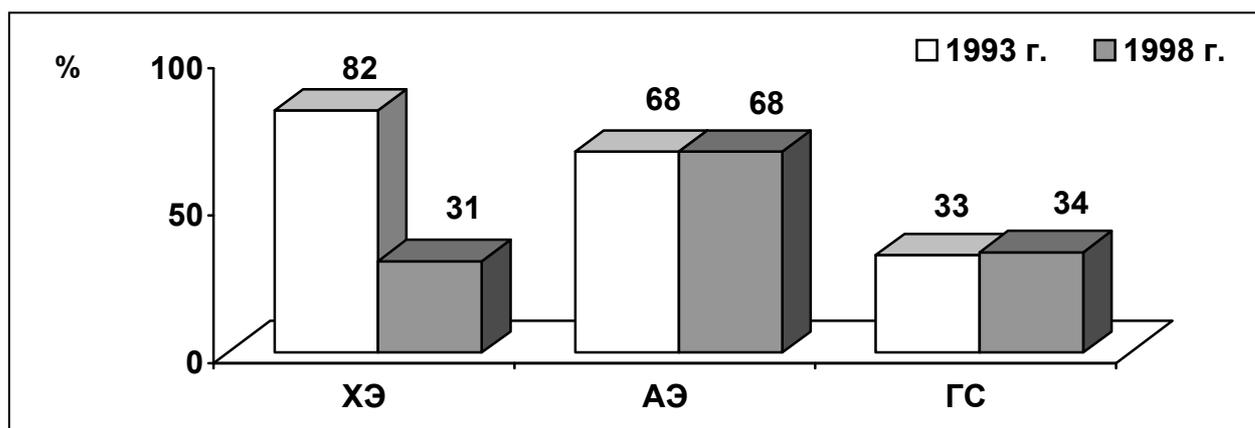


Рисунок 8. Частота необоснованного применения антибиотиков в послеоперационном периоде после холецистэктомии (ХЭ), аппендэктомии (АЭ) и грыжесечения (ГС).

Оценивая результаты фармакоэкономического анализа антибиотикопрофилактики при холецистэктомии, аппендэктомии, грыжесечении в отделении чистой хирургии Смоленской областной клинической больницы, были выявлены следующие позитивные тенденции: (1) антибиотикопрофилактика стала проводиться при холецистэктомии, (2) в большинстве случаев выбор препарата, его дозы, пути и времени введения для антибиотикопрофилактики при холецистэктомии был обоснованным, (3) сократилась частота необоснованного применения антибиотиков при холецистэктомии в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Основным фактором, оказывающим влияние на общую стоимость лечения аппендикулярного перитонита, является курсовая стоимость антибиотикотерапии.
2. При лечении аппендикулярного перитонита комбинация цефалоспоринов II поколения (цефамандол) и аминогликозидов (тобрамицин) не имеет фармакоэкономических преимуществ перед традиционной антибиотикотерапией, включающей комбинацию полусинтетических пенициллинов с гентамицином.
3. Проведение антибиотикопрофилактики при холецистэктомии ведет к сокращению продолжительности послеоперационной госпитализации в среднем на 3,8 суток и к 10-кратной экономии медицинских ресурсов по сравнению с тактикой без антибиотикопрофилактики.
4. Назначение антибиотиков в послеоперационном периоде с профилактической целью не имеет фармакоэкономических преимуществ перед антибиотикопрофилактикой, а только приводит к дополнительным экономическим затратам и удлинению сроков госпитализации.
5. Наиболее часто используемыми препаратами для лечения интраабдоминальной инфекции является комбинация полусинтетических пенициллинов с гентамицином, для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики – цефалоспорины I-II поколений (цефазолин, цефуроксим).
6. При разработке рекомендаций по выбору антибактериальных препаратов для профилактики и лечения абдоминальной хирургической инфекции следует учитывать фармакоэкономические показатели.

Практические рекомендации

1. При выборе антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций с фармакоэкономической точки зрения предпочтение следует отдавать комбинации полусинтетических пенициллинов с аминогликозидами.
2. Выбор антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций у взрослых должен проводиться не только на основании данных о клинической эффективности, безопасности, лекарственной устойчивости, но и курсовой стоимости антибиотиков.

3. Для оценки фармакоэкономической целесообразности антибиотико-профилактики необходимо проводить сравнение пороговой стоимости антибиотикопрофилактики и стоимости лечения раневой инфекции.
4. В каждом отделении хирургического профиля необходимо периодически проводить анализ применения антибиотиков с целью выработки практического плана оптимизации антимикробной терапии на основании выявленных недостатков.
5. Необходимо систематически проводить образовательные и административные мероприятия, направленные на оптимизацию профилактического применения антибиотиков в хирургических отделениях с целью:
 - увеличения частоты обоснованного проведения антибиотико-профилактики;
 - рационального выбора антибактериального препарата и режима дозирования;
 - сокращения частоты необоснованного применения антибиотиков в послеоперационном периоде.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Розенсон О.Л., Страчунский Л.С.. Об унификации фармакоэкономических терминов. // Клиническая фармакология и терапия. - 1997. - № 1. – С. 31-32.
2. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. // Клиническая фармакология и терапия. - 1997. - № 4. – С. 20-24.
3. Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Стецюк О.У., Розенсон О.Л. Проблема выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90-х гг. // Клиническая фармакология и терапия. - 1997. - № 4. - С. 59-62.
4. Розенсон О.Л., Страчунский Л.С. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии. // Русский медицинский журнал. - 1998. – Т. 6. - № 4. – С. 251-258.
5. Rozenson O., Bazganov N., Belkov A., Bikov A., Stratchounski L. Cost-minimization analysis of cefamandole and tobramycin vs standard therapy in the treatment of patients with local appendicular peritonitis. // ISPOR Inaugural European Conference: Abstracts. – Cologne (Germany). - 1998. - Abstr. PID2.

6. Stratchounski L.S., Rozenson O.L. Pro and con of use data of foreign pharmaco-economic investigations in Russia. // ISPOR Inaugural European Conference: Abstracts. – Cologne (Germany). - 1998. - Abstr. W10.
7. Розенсон О.Л., Бажанов Н.О., Бельков А.В., Быков А.В., Стречунский Л.С. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии аппендикулярного перитонита. // VI Российский национальный конгресс “Человек и Лекарство”. Москва (Россия). – 1999. – С. 523.
8. Stratchounski L.S., Rozenson O.L. Pharmaco-economic perspectives in Russia. // Value in Health. – 1999. – V. 2. – P. 246-248.
9. Stratchounski L., Rozenson O., Bogdanovitch T., Sudilovskaya N. Decision analysis of acute tonsillopharyngitis management in Russian children. // Value in Health. – 1999. – V. 2. – P. 358.