

На правах рукописи

БЕДЕНКОВ Александр Вячеславович

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ  
И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ  
АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2003

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

доктор медицинских наук, профессор СТРАЧУНСКИЙ Леонид Соломонович

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

доктор медицинских наук, профессор ПРОХОРОВИЧ Елена Адамовна

доктор медицинских наук, доцент УШКАЛОВА Елена Андреевна

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

Волгоградский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2003 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 Смоленской государственной медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2003 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.

КОСЕНКОВА Т.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Нозокомиальные инфекции являются четвертой по частоте причиной летальности после болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсультов (Jarvis W.R., 1996).

Послеоперационная раневая инфекция составляет около 40% от всех нозокомиальных инфекций, развивающихся у хирургических пациентов, и обуславливает 75% случаев летальности среди больных данной группы (Solomkin S., 2001). По данным отечественных авторов частота возникновения раневой инфекции при проведении плановых операций составляет в среднем 6,5%, но существенно варьирует в зависимости от вида оперативного вмешательства (Стручков В.И., 1991). В США она составляет от 2,2 до 4% (Haley R.W. et al., 1985; Wenzel R.P., 1992).

Возникновение послеоперационной раневой инфекции приводит к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре в среднем на 1 неделю и ведет к дополнительным расходам на терапию, что в конечном итоге, повышает общую стоимость лечения на 10-20% (Haley R.W. et al., 1981). В США экономические потери, связанные с послеоперационной раневой инфекцией, составляют 1,5 миллиарда долларов в год (Wenzel R.P., 1992).

В настоящее время, общепризнанным методом предупреждения развития раневой инфекции является проведение периоперационной антибиотико-профилактики, под которой в России часто понимается назначение антибиотиков после окончания операции при поступлении пациента в палату (Classen D.C. et al., 1992; Страчунский Л.С. с соавт., 1997).

Далеко не все пациенты, подвергающиеся абдоминальным операциям, нуждаются в профилактическом назначении антибиотиков. Неоправданное применение антибиотиков повышает стоимость лечения и увеличивает селективное экологическое давление, ведущее к появлению и распространению резистентных штаммов микроорганизмов (Mangram A.J. et al., 1999).

Фармакоэпидемиология – раздел клинической фармакологии, который занимается изучением использования лекарственных средств, а также их эффектов на уровне популяции или больших групп людей. Основной ее целью является способствование рациональному и благоприятному с точки зрения критерия стоимость/эффективность использованию лекарственных средств (Strom B.L., 1994).

Фармакоэкономика – раздел экономики здравоохранения, который занимается сравнительной оценкой качества двух и более методов профилактики и/или лечения на основе взаимосвязанного комплексного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. Использование фармакоэкономических методов исследования для оценки режимов периоперационной антибиотикопрофилактики послеоперационных раневых инфекций позволяет оптимизировать их, опираясь не только на данные об эффективности, безопасности и переносимости антибактериальных препаратов, но и экономические показатели, связанные лечением и профилактикой раневой инфекции (Davey P.G. et al., 1997).

Следует отметить, что фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования специфичны для каждой страны, что делает невозможным прямой перенос данных зарубежных исследований на Российскую систему здравоохранения. Это обусловлено различием между странами в эпидемиологии заболеваний, стоимости лекарственных препаратов, стоимости медицинских услуг, источников финансирования системы здравоохранения (Stratchounski L.S. et al., 1998).

Таким образом, проведение комплексной работы, направленной на фармакоэпидемиологическую оценку и фармакоэкономическую оптимизацию периоперационной антибиотикопрофилактики является актуальным.

**Цель исследования:** разработать пути оптимизации применения антибиотиков в абдоминальной хирургии на основе фармакоэпидемиологического анализа и фармакоэкономической оценки периоперационной антибиотикопрофилактики.

#### **Задачи исследования**

1. Проанализировать частоту и режимы применения антибиотиков в периоперационном периоде при абдоминальных операциях.
2. Выявить частоту регистрируемой послеоперационной раневой инфекции при абдоминальных операциях.
3. Определить затраты на проведение периоперационной антибиотикопрофилактики.
4. Оценить затраты на нерациональное применение антибиотиков в периоперационном периоде.
5. Определить затраты на госпитализацию при развитии послеоперационной раневой инфекции.
6. Разработать рекомендации по оптимизации применения антибиотиков с профилактической целью в абдоминальной хирургии.

**Научная новизна**

- Впервые в России проведено многоцентровое исследование состояния периоперационной антибиотикопрофилактики и послеоперационной антибиотикотерапии в абдоминальной хирургии.
- Впервые использован комплексный подход (фармакоэпидемиологический анализ с фармакоэкономической оценкой) к исследованию периоперационного назначения антибиотиков в хирургии.

**Практическая ценность работы**

- Охарактеризована картина применения антибиотиков при различных типах абдоминальных операций в стационарах России.
- Показана фармакоэкономическая нецелесообразность назначения антибиотиков в послеоперационном периоде у пациентов без раневой инфекции.
- Установлено, что развитие послеоперационной раневой инфекции приводит к значительному увеличению затрат на лечение за счет продления сроков госпитализации.
- Выявленные отклонения от стандартов периоперационной антибиотикопрофилактики позволяют определить содержание образовательных программ для хирургов.

**Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику работы Смоленской областной клинической больницы (СОКБ), а также Смоленской государственной медицинской академии (СГМА).

На уровне СОКБ положения работы использовались при подготовке предложений по оптимизации периоперационной антибиотикопрофилактики при абдоминальных операциях в отделении чистой хирургии.

Основные положения работы на уровне кафедры клинической фармакологии СГМА включены в материалы лекций и семинаров при проведении занятий со студентами 5 и 6 курсов, врачами-интернами, клиническими ординаторами, аспирантами, при подготовке информационно-методической литературы, а также в информационные материалы для абдоминальных хирургов, анестезиологов и клинических фармакологов, размещенных на интернет-сайте «Антибиотики и антимикробная химиотерапия» ([www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru)).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Сложившаяся практика применения антибиотиков при абдоминальных операциях во многих случаях не соответствует современным рекомендациям.
2. Основным направлением снижения необоснованных затрат на периоперационное назначение антибиотиков в абдоминальной хирургии является радикальное сокращение проведения антибиотикопрофилактики при грыжесечении и послеоперационной антибактериальной терапии при всех видах операций.

### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы доложены на III Всеармейской конференции с международным участием «Инфекции в хирургии – проблема современной медицины» (Москва, 2002 год), на V Международной конференции МАКМАХ «Антимикробная химиотерапия» (Москва, 2002 год), на 13 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Глазго, Великобритания, 2003 год), на II Европейской школе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Утрехт, Нидерланды, 2003 год).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 6 научных работ (все в центральной печати), из них 2 в зарубежной печати.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 6 рисунками. Список литературы состоит из 130 источников, в том числе 13 отечественных и 117 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Многоцентровое ретроспективное исследование периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии в российских стационарах проводилось на базе 16 центров: клиника Владивостокского государственного медицинского университета; Екатеринбургская городская больница № 14 и № 40; Ивановская областная клиническая больница;

Калужская областная клиническая больница; Краснодарское муниципальное лечебно-диагностическое учреждение; Красноярская больница скорой медицинской помощи; Московская городская клиническая больница № 15; Московская городская клиническая больница № 23; Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, г. Москва; Омская областная клиническая больница; Рязанская городская клиническая больница № 11; клиника Самарского государственного медицинского университета; Дорожная клиническая больница, Санкт-Петербург; СОКБ; клиника Сибирского государственного медицинского университета; Тюменская областная клиническая больница.

Объектом исследования служили истории болезни пациентов, находившихся в 1999 г. на стационарном лечении в отделениях абдоминальной хирургии и перенесших одну из следующих операций: операция на желудке; холецистэктомия; аппендэктомия; грыжесечение; колоректальная операция.

Всего было включено 3836 пациентов, из которых 22,2% перенесло холецистэктомию, 21,1% аппендэктомию, 20,3% операцию на желудке, 19,7% грыжесечение, 16,6% колоректальную операцию. Анализировались демографические данные, анамнез, особенности оперативного вмешательства, особенности течения послеоперационного периода, назначавшиеся антибиотики (терапия до и после операции; профилактика до, во время и после операции), режимы их применения и длительность назначения.

Задачами фармакоэпидемиологического анализа периоперационной антибиотикопрофилактики являлись: (1) анализ частоты проведения периоперационной антибиотикопрофилактики при абдоминальных операциях; (2) анализ режимов применения антибиотиков в предоперационный период, во время и после абдоминальных операций; (3) анализ частоты развития послеоперационной раневой инфекции после абдоминальных операций.

Анализ частоты и режимов проведения антибиотикопрофилактики проводился на основании регистрации в историях болезни пациентов назначения антибиотиков в периоперационном периоде. Анализ частоты послеоперационной раневой инфекции проводился на основании факта регистрации инфекции в послеоперационном периоде и ее продолжительности.

Фармакоэкономический анализ периоперационной антибиотикопрофилактики включал: (1) определение затрат на антибиотикопрофилактику; (2) определение затрат на нерациональное использование антибактериальных препаратов в периоперационном периоде; (3) сравнительную оценку

продолжительности госпитализации в каждой из исследуемых групп: общей, послеоперационной, при наличии и отсутствии послеоперационной раневой инфекции; (4) определение затрат на госпитализацию при развитии и отсутствии послеоперационной раневой инфекции.

Определение затрат на антибиотикопрофилактику проводилось на основании разовой терапевтической дозы и стоимости препаратов, назначаемых при проведении профилактики, а также стоимости их введения.

Определение затрат на нерациональное использование антибиотиков в послеоперационном периоде на уровне отделения проводилось на основании установленной средней поддерживающей дозы препарата (DDD - defined daily dose), ее стоимости, длительности назначения и затрат на введение антибиотиков, назначенных при проведении антибактериальной терапии в послеоперационном периоде у пациентов без развития послеоперационной раневой инфекции при всех абдоминальных операциях.

Анализ затрат на нерациональное использование антибиотиков в периоперационном периоде на уровне страны в целом проводился на примере грыжесечения и аппендэктомии, как наиболее часто сопровождающихся необоснованным назначением антибиотиков оперативных вмешательств. Затраты на нерациональную антибиотикопрофилактику и послеоперационную терапию при грыжесечении определялись на основании стоимости наиболее часто используемых для этих целей режимов и общего количества пациентов ее получающих. Таким же образом определялась стоимость нерациональной терапии в послеоперационном периоде при аппендэктомии.

Сравнительная оценка продолжительности госпитализации в каждой из исследуемых групп проводилась на основании данных по датам поступления и выписки пациентов, даты операции и развития или отсутствия послеоперационной раневой инфекции.

Определение затрат на госпитализацию при развитии послеоперационной раневой инфекции проводилось на основании данных сравнительной оценки продолжительности госпитализации и стоимости койко-дня в отделении абдоминальной хирургии (219 рублей). Учитывая тот факт, что в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют единые тарифы на оказание медицинских услуг в системе обязательного медицинского страхования, за единую единицу стоимости койко-дня в отделениях абдоминальной хирургии была взята стоимость койко-дня отделения чистой хирургии СОКБ, которая являлась ведущим центром исследования.



Перевод данных потребления медицинских ресурсов (лекарственная терапия, койко-день) в денежные единицы проводился на основании Фармацевтического бюллетеня № 183, 12/05/2003 г., тарифов ФОМС на оказание медицинской помощи по СОКБ на 2003 г. и прейскуранта цен на медицинские услуги СОКБ на 2003 г. При выборе лекарственных препаратов предпочтение отдавалось аналогам низкой и средней ценовой категории как наиболее часто используемым в Российских стационарах.

Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Института, США, версия 6.12). 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. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости (p) 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В исследовании приняли участие 51% женщин и 49% мужчин. Средний возраст пациентов составил  $50,0 \pm 17,4$  лет.

Частота развития послеоперационной раневой инфекции колебалась от 2,5% при холецистэктомии до 13,9% при колоректальной операции (рис. 1).

Полученные данные в большинстве случаев соответствуют результатам ранее проведенных исследований. Так, частота развития послеоперационной раневой инфекции после холецистэктомии во Франции составляет 2,3% (Golliot F. et al., 1999). По данным систематического обзора при использовании пери-операционной антибиотикопрофилактики частота развития послеоперационной раневой инфекции в колоректальной хирургии составляет 11,1% (Song F. et al., 1998). В исследовании, проведенном отечественными авторами, частота развития госпитальной послеоперационной раневой инфекции после аппендэктомии составила 13,1% (Каншин Н.Н., 1991), что значительно превышает полученные нами данные (5,1%).

Учитывая ретроспективный характер нашего исследования, можно предположить, что реальная частота развития послеоперационной раневой инфекции в отделениях абдоминальной хирургии в российских стационарах превышает полученные нами результаты.

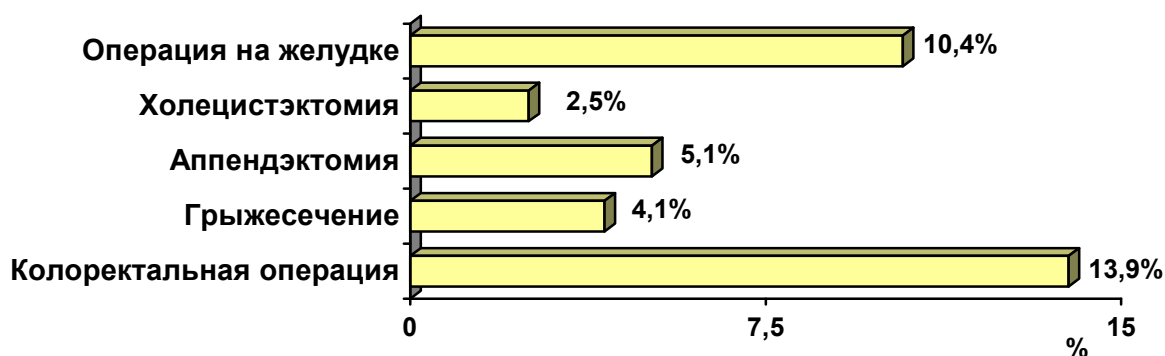


Рисунок 1. Частота развития послеоперационной раневой инфекции при абдоминальных операциях

Развитие послеоперационной раневой инфекции у пациентов отделений абдоминальной хирургии увеличивало продолжительность пребывания в стационаре от 8 до 16 дней (таблица 1).

Таблица 1. Продолжительность госпитализации при абдоминальных операциях

№	Вид операции	Инфекция	Среднее (дней)	Стандартное отклонение (дней)	p
1	Операция на желудке	Нет	22,7	11,5	p<0,001
		Да	37,2	18,8	
2	Холецистэктомия	Нет	16,0	9,0	p<0,001
		Да	26,7	12,4	
3	Аппендэктомия	Нет	8,3	3,3	p<0,001
		Да	16,6	9,1	
4	Грыжесечение	Нет	12,4	7,0	p<0,001
		Да	28,4	16,8	
5	Колоректальная операция	Нет	27,4	12,1	p<0,001
		Да	39,1	15,2	

В проведенном ранее исследовании увеличение срока лечения пациентов в стационаре при развитии инфекции после аппендэктомии составило 19,5 дней (Каншин Н.Н., 1991). Согласно результатам другого исследования, развитие послеоперационной раневой инфекции после холецистэктомии увеличивает сроки лечения в стационаре на 9,5 дней, грыжесечения – 12,2 дней, колонэктомии – 23,7 дней (Coello R., 1989). Развитие послеоперационной инфекции после колоректальной хирургии приводит к пролонгации

госпитализации на 12,0-12,6 дней (в нашем исследовании на 11,7 дней) (Song F. et al., 1998).

### *Затраты на госпитализацию при развитии раневой инфекции*

Стоимость госпитализации при развитии инфекции при абдоминальных операциях представлена в таблице 2.

Таблица 2. Стоимость госпитализации при развитии послеоперационной раневой инфекции

№	Вид операции	Раневая инфекция	Mean, руб.	STD, руб.	p
1	Операция на желудке	Нет	4955	2513	p<0,001
		Есть	8136	4106	
2	Холецистэктомия	Нет	3497	1969	p<0,001
		Есть	5829	2704	
3	Аппендэктомия	Нет	1812	722	p<0,001
		Есть	3634	1982	
4	Грыжесечение	Нет	2714	1537	p<0,001
		Есть	6213	3679	
5	Колоректальная операция	Нет	5986	2652	p<0,001
		Есть	8551	3319	

### ЧИСТЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА:

#### *Грыжесечение*

Антибактериальная терапия в предоперационном периоде при грыжесечении в среднем продолжалась  $5 \pm 2,2$  дней и проводилась в 3,8% случаев. Наиболее часто при ее проведении назначались ампициллин - 21,1%, ампициллин/оксацилин - 10,5% и гентамицин – 10,5%.

Периоперационная антибиотикопрофилактика использовалась в 28,4%. В большинстве случаев она была представлена цефуроксимом – 42,5%, цефазолином – 16,4% и амоксициллином/клавуланатом – 15,1% (рис. 2). Средняя стоимость периоперационной антибиотикопрофилактики, при расчете показателей по цефуроксиму, как препарату выбора, составляла 198 рублей.

Следует отметить, что грыжесечение не требует проведения антибиотикопрофилактики, так как результаты рандомизированных клинических исследований не подтвердили, что она достоверно снижает частоту послеоперационной инфекции (Taylor E.W. et al., 1997; Platt R. et al., 1999).

Послеоперационная антибактериальная терапия в среднем продолжалась  $6,5 \pm 2,9$  дней. Частота ее проведения составляла 79,9%. С данной целью преимущественно назначались гентамицин – 24,6%, ампициллин – 14,7% и ампициллин/оксациллин – 14,7%.

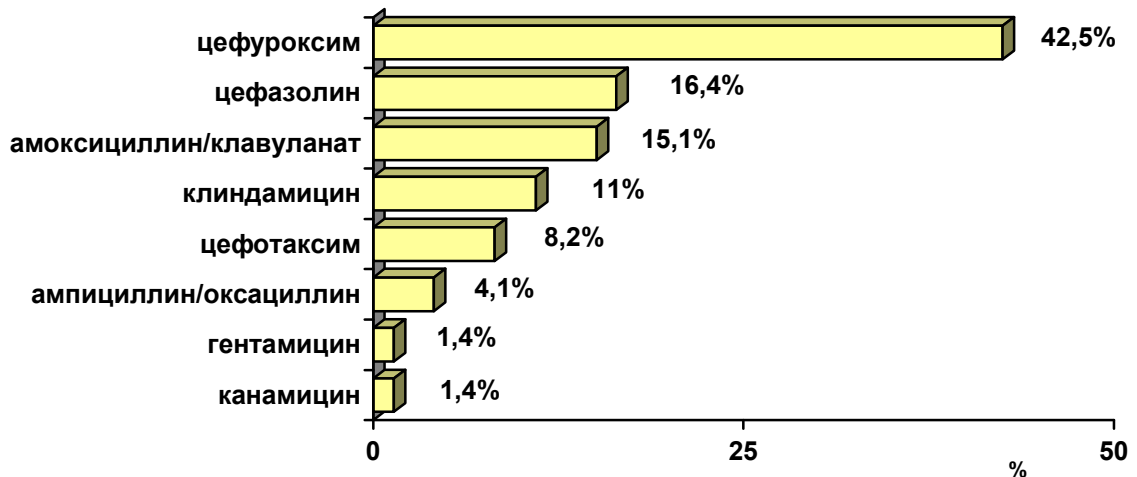


Рисунок 2. Периоперационная антибиотикопрофилактика при грыжесечении

#### УСЛОВНО-ЧИСТЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА:

##### *Операция на желудке*

При проведении операции на желудке предоперационная терапия назначалась в 11,9% и продолжалась в среднем  $7,2 \pm 3,6$  дней. Наиболее часто при ее проведении использовались метронидазол – 30,1%, ампициллин – 14,6% и пенициллин – 12,2%.

Периоперационная профилактика назначалась в 45% случаев. Чаще всего с данной целью применялись цефотаксим – 20,3%, цефуроксим – 19,6% и цефазолин – 17,6% (рис. 3). Затраты на периоперационную антибиотикопрофилактику при операции на желудке, при расчете по цефотаксиму, как препарату выбора, составляли 105 рублей.

Учитывая, что периоперационная антибиотикопрофилактика показана только пациентам из группы высокого риска (Kernodle D.S. et al., 1995), выявленную частоту периоперационной антибиотикопрофилактики (45%) трудно интерпретировать, т.к. дизайн исследования не включал оценку факторов риска пациентов. Использование цефотаксима является

нецелесообразным, т.к. его активность против грамположительной флоры уступает цефалоспоридам I-II поколений.

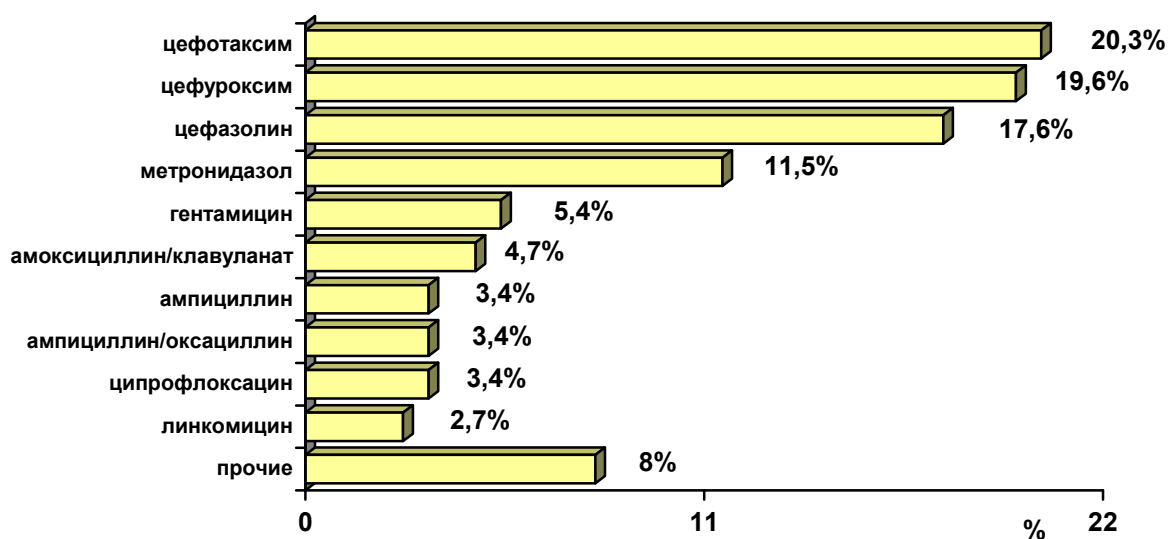


Рисунок 3. Периоперационная антибиотикопрофилактика при операции на желудке

Частота проведения послеоперационной терапии при операции на желудке, при длительности  $6,6 \pm 3,5$  дней, составляла 96,4%. В послеоперационном периоде преимущественно назначались гентамицин – 30,3%, цефазолин – 11,2% и ампициллин/оксациллин – 10,4%.

#### *Холецистэктомия*

При холецистэктомии предоперационная антибактериальная терапия назначалась 20,5% пациентов на срок  $5,7 \pm 3,2$  дней. Чаще она проводилась ампициллином – 19,9%, пенициллином – 19,9% и гентамицином – 18,8%.

Периоперационная антибиотикопрофилактика использовалась в 40,1% случаев, причем на долю открытой и минилапаратомической холецистэктомии приходилось 65,3 % всех операций. При ее проведении преимущественно использовались цефуросим – 35,9%, амоксициллин/клавуланат – 17,6% и цефазолин – 14,8% (рис. 4). Средняя стоимость периоперационной антибиотикопрофилактики, при расчете показателей для цефуросима, как препарата выбора, составила 198 рублей.

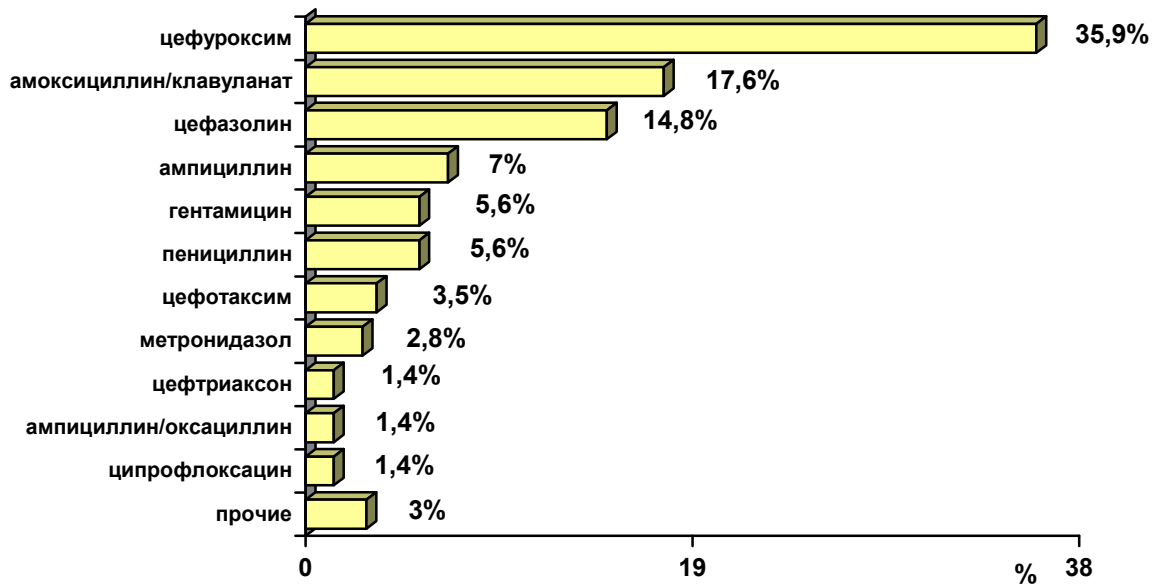


Рисунок 4. Периоперационная антибиотикопрофилактика при холецистэктомии

Принимая во внимание тот факт, что открытым способом данная операция выполнялась в 44,1% случаев (34,7% лапароскопическим и 21,2% минилапаротомическим), полученное значение соответствует существующим в настоящее время рекомендациям. Так, при проведении открытой холецистэктомии антибиотикопрофилактика показана и достоверно снижает частоту послеоперационной инфекции, что подтверждено результатами мета-анализа проспективных клинических исследований (Meijer W.S. et al., 1990). Лапароскопическая холецистэктомия на основании последних рекомендаций не требует проведения антибиотикопрофилактики (Frantzides C.T. et al., 1994; Watkin D.S. et al., 1995; Garcia N. et al., 1997; Lippert H., 1998). Выбор цефуроксима с точки зрения существующих рекомендаций является абсолютно обоснованным (Kernodle D.S. et al., 1995; Страчунский Л.С. с соавт., 2002).

Частота проведения послеоперационной антибактериальной терапии составляла 80,2% при продолжительности  $6,2 \pm 2,8$  дней. Она была представлена гентамицином – 29,5%, ампициллином – 17,2% и пенициллином – 12,9%.

## КОНТАМИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА:

### *Аппендэктомия*

Предоперационная антибактериальная терапия назначалась в 1,3% на срок  $2,1 \pm 1,6$  дней. Наиболее часто использовались ампициллин – 41,7%, гентамицин – 25% и метронидазол – 8,3%.

Периоперационная антибиотикопрофилактика при аппендэктомии, в 95,4% выполняемой открытым способом, использовалась в 21,6%. При ее проведении преимущественно назначались цефазолин – 38,5%, цефуроксим – 21,8% и метронидазол – 10,3% (рис. 5). Затраты на периоперационную антибиотикопрофилактику, при расчете данных по цефазолину, как препарату выбора, составили 101 рубль.

Согласно доказательным данным, аппендэктомия является абсолютным показанием к антибиотикопрофилактике (Donovan I.A. et al., 1979; Willis A.T. et al., 1976; Winslow R.E. et al., 1983). Проведение антибиотикопрофилактики при аппендэктомии позволяет сократить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений в среднем с 10% до 1% случаев (Kernodle D.S. et al., 1995). По отечественным данным, частота раневой инфекции после аппендэктомии составляет 13,1% в госпитальном периоде и 23,3% в постгоспитальном периоде (Каншин Н.Н., 1991).

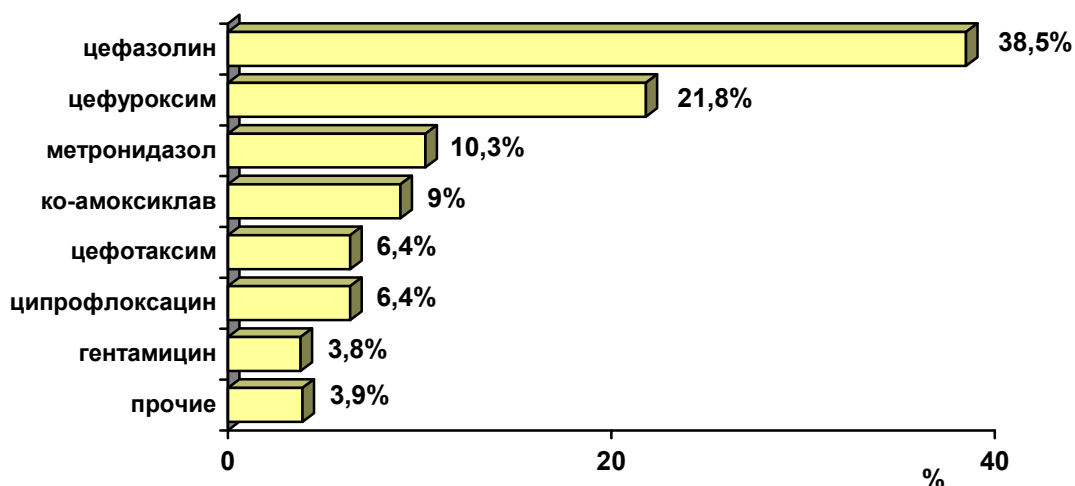


Рисунок 5. Периоперационная антибиотикопрофилактика при аппендэктомии

При аппендэктомии препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам (Страчунский Л.С. с соавт., 2002; Martin С., 1994). Назначение цефазолина с данной целью нецелесообразно, т.к. послеоперационная раневая инфекция чаще вызывается грамотрицательными микроорганизмами и анаэробами.

Послеоперационная терапия проводилась в 91,8% и продолжалась  $6,5 \pm 2,7$  дней. Она чаще всего была представлена гентамицином – 29,2%, ампициллином – 17,1%, ампициллином/оксациллином – 11,2%.

### *Колоректальные операции*

Длительность предоперационной антибактериальной терапии составляла  $6,1 \pm 3,7$  дней, а частота назначения - 17,7%. При ее проведении наиболее часто использовались метронидазол – 40,1%, канамицин – 11,7% и гентамицин – 10,5%.

Периоперационная антибиотикопрофилактика при колоректальных операциях назначалась только в 65,5%. Она была представлена цефазолином – 18,8%, гентамицином – 18,3% и цефуроксимом – 17,7% (рис. 6). Стоимость периоперационной антибиотикопрофилактики рассчитывалась на основании данных по цефазолину, как наиболее часто назначаемому препарату, составила 101 рубль.

Данный вид оперативных вмешательств является абсолютным показанием к назначению антибактериальных препаратов с профилактической целью (Rau H.G., 2000; Song F. et al., 1998). Согласно данным проспективных контролируемых исследований проведение периоперационной антибиотикопрофилактики при колоректальных оперативных вмешательствах позволяет снизить частоту послеоперационной раневой инфекции с 40,2% до 12,9% (Song F. et al., 1998). Кроме того, также как и в случае с аппендэктомией, послеоперационная раневая инфекция вызывается теми же возбудителями и наиболее предпочтительно с профилактической целью использовать амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, комбинацию гентамицина с метронидазолом, а не цефазолин.

При продолжительности послеоперационной терапии в  $7 \pm 3,3$  дней, она использовалась в 95%. С данной целью преимущественно назначались гентамицин – 28,8%, метронидазол – 11,9% и цефазолин – 11,4%.



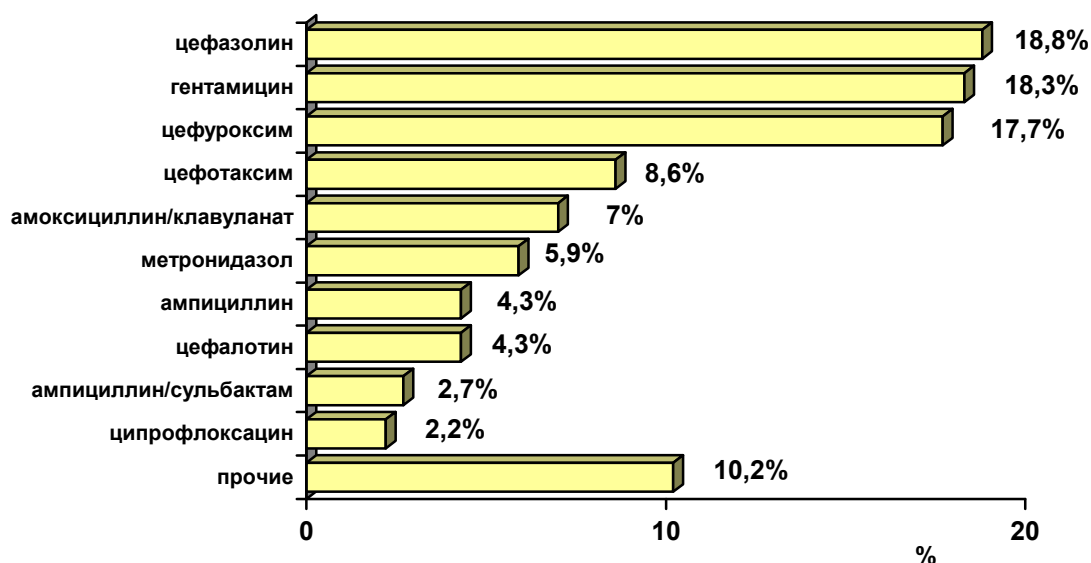


Рисунок 6. Периоперационная антибиотикопрофилактика при колоректальной операции

*Затраты на нерациональную антибактериальную терапию в послеоперационном периоде на уровне отделения:*

Назначение антибиотиков курсами от 5 до 8 дней в послеоперационном периоде проводилось при операции на желудке в 96,4%, холецистэктомии – 80,2%, аппендэктомии – 91,8%, грыжесечении – 79,9%, колоректальной операции – 95%. Наиболее часто с данной целью при всех видах оперативных вмешательств использовались гентамицин и ампициллин (за исключением операции на желудке и колоректальной операции) (таблица 3).

Таблица 3. Частота применения гентамицина при абдоминальных операциях в послеоперационном периоде

№	Вид операции	Гентамицин, %	Ампициллин, %
1	Операция на желудке	30,3	9,5
2	Холецистэктомия	29,5	17,2
3	Аппендэктомия	29,2	17,1
4	Грыжесечение	24,6	14,7
5	Колоректальная операция	28,8	11,2

Определение затрат на нерациональное послеоперационное назначение антибактериальной терапии проводилось на основании стоимости DDD гентамицина и ампициллина, стоимости внутримышечной инъекции (9 рублей), а также количества пациентов перенесших абдоминальную операцию за год в типичном отделении абдоминальной хирургии на 50 коек, в котором проводится 1155 вмешательств в год (рассчитано на основании данных по нескольким отделениям абдоминальной хирургии крупных стационаров). Затраты на введение гентамицина определялись из расчета назначения DDD гентамицина (0,24 г.) в виде трех инъекций и DDD ампициллина (2 г.) в виде четырех инъекций. Стоимость DDD гентамицина составила 5 рублей, а ампициллина 11 рублей.

Учитывая, что согласно полученным данным, 81,5% пациентов, перенесших абдоминальную операцию, получали антибактериальную терапию в послеоперационном периоде при отсутствии послеоперационной раневой инфекции, а также общее количество больных, перенесших абдоминальную операцию, за год на уровне отделения, количество пациентов получавших данную терапию без показаний составило 941 человек.

Возможная стоимость антибактериальной терапии в послеоперационном периоде при абдоминальных операциях гентамицином на уровне отделения за год составляет 215527 рублей, а ампициллином 310577 рублей.

*Затраты на нерациональное периоперационное назначение антибиотиков при отдельных видах оперативных вмешательств на уровне страны:*

#### *Грыжесечение*

Грыжесечение сопровождалось назначением периоперационной профилактики в 28,4%. Следует отметить, что ее проведение при данном оперативном вмешательстве, согласно современным рекомендациям, не показано. Кроме того, в послеоперационном периоде 75,8% пациентов получало антибактериальную терапию при отсутствии послеоперационной раневой инфекции.

Принимая во внимание, что в год в России выполняется 172149 грыжесечений, общее количество пациентов, получающих антибиотико-профилактику, составило 48890 человек. Наиболее часто с профилактической целью использовался цефуроксим, при стоимости режима 198 рублей. Таким образом, затраты в год на периоперационную антибиотико-профилактику, проводящуюся при грыжесечении без показаний, на уровне страны в целом составили 9677776 рублей.

Общее количество пациентов, получавших антибактериальную терапию в послеоперационном периоде без показаний (75,8% от 172149), составило 130488 человек. Учитывая, что средняя стоимость наиболее часто используемых режимов антибактериальной терапии (гентамицином, ампициллином и ампициллином/оксациллином) составляла 226 рублей, 327 рублей и 377 рублей, соответственно (стоимость терапии и введения), общая стоимость нерациональной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде при грыжесечении в год на уровне страны составляла 29435483 рублей, 42695674 рублей и 49158744 рублей. Средняя стоимость трех наиболее часто назначаемых препаратов в послеоперационном периоде составила 40429967 рублей. Общие затраты в год на нерациональное применение антибиотиков в периоперационном периоде при грыжесечении на уровне страны составили 50107743 рублей.

#### *Аппендэктомия*

Принимая во внимание, что в России в год выполняется 366744 аппендэктомий, общее количество пациентов, получающих необоснованную послеоперационную антибактериальную терапию, составило 317967. Затраты на послеоперационную антибактериальную терапию гентамицином, ампициллином и ампициллином/оксациллином, как самых часто назначаемых с данной целью препаратов, на одного пациента составляли 204 рублей, 299 рублей и 354 рублей, соответственно. Общая стоимость нерациональной антибактериальной терапии тремя наиболее часто назначаемыми препаратами в послеоперационном периоде при аппендэктомии составила 64798495 рублей, 94992641 рублей и 112528521 рублей, соответственно. Средняя стоимость данных режимов составила 90773219.

Подводя итоги фармакоэпидемиологической и фармакоэкономической оценки периоперационной антибиотикопрофилактики при операции на желудке, холецистэктомии, аппендэктомии, грыжесечении и колоректальной операции в Российских стационарах, были выявлены следующие тенденции. Во-первых, абдоминальные операции сопровождаются назначением периоперационной антибиотикопрофилактики. Ее частота колеблется от 21,6% при аппендэктомии до 65,5% при колоректальной операции. Во-вторых, тактика проведения периоперационной антибиотикопрофилактики с точки зрения выбора препарата при холецистэктомии соответствует существующим рекомендациям. В остальных исследуемых группах, отмечается несоответствие как с точки зрения показаний к проведению, так и выбора препаратов.

В-третьих, в большинстве случаев, вместо периоперационной антибиотикопрофилактики, независимо от наличия или отсутствия послеоперационной раневой инфекции, в послеоперационном периоде назначаются антибиотики без показаний на срок от 5 до 8 дней, что значительно повышает необоснованные расходы на лечение пациентов. В-четвертых, развитие послеоперационной раневой инфекции значительно увеличивает продолжительность пребывания пациентов в стационаре и расходы на лечение.

### **Выводы**

1. Периоперационная антибиотикопрофилактика проводится при грыжесечении, операциях на желудке, холецистэктомии, аппендэктомии и колоректальной операции в 28,4%; 45%; 40,1%; 21,6% и 65,5% случаев, соответственно.
2. Тактика проведения периоперационной антибиотикопрофилактики соответствует современным рекомендациям только при холецистэктомии.
3. Частота регистрируемой послеоперационной раневой инфекции при грыжесечении составляет 4,1%, операции на желудке – 10,4%, холецистэктомии – 2,5%, аппендэктомии – 5,1% и колоректальной операции – 13,9%.
4. Затраты на проведение периоперационной антибиотикопрофилактики у одного пациента составляют от 101 рубля при аппендэктомии и колоректальной операции до 198 рублей при грыжесечении и холецистэктомии.
5. Подавляющее большинство пациентов, перенесших абдоминальную операцию, в послеоперационном периоде в течение 5-8 дней получают антибиотики необоснованно, при возможной стоимости подобных режимов на уровне типичного отделения от 215 до 311 тысяч рублей в год.
6. В масштабе страны необоснованное использование антибиотиков в периоперационном периоде ведет к прямым затратам в размере от 50 миллионов рублей при грыжесечении до 91 миллиона рублей при аппендэктомии в год.
7. Развитие послеоперационной раневой инфекции увеличивает сроки госпитализации от 8 до 16 дней, что повышает стоимость лечения от 1822 до 3499 рублей.

### **Практические рекомендации**

1. Следует прекратить необоснованное применение антибактериальных препаратов с профилактической целью при грыжесечении.
2. Необходимо существенно расширить использование периоперационной антибиотикопрофилактики при аппендэктомии и колоректальных операциях.
3. Целесообразно изменить подходы к выбору антибиотиков для профилактического введения при операции на желудке (исключить цефотаксим в пользу цефалоспоринов I-II поколения); аппендэктомии и колоректальных операциях (применять амоксициллин/клавуланат).
4. В каждом отделении абдоминальной хирургии необходимо периодически проводить фармакоэпидемиологический анализ с целью проведения конкретных мероприятий по оптимизации периоперационной антибиотикопрофилактики.
5. В отделениях абдоминальной хирургии следует на постоянной основе проводить образовательные программы, направленные на улучшение использования антибиотиков с акцентом на:
  - показаниях к проведению периоперационной антибиотикопрофилактики;
  - выборе препаратов и схем назначения;
  - сокращении частоты необоснованного применения антибиотиков в послеоперационном периоде;
  - регистрации послеоперационной раневой инфекции.

### **Список научных работ по теме диссертации**

1. Влияние послеоперационной раневой инфекции на продолжительность госпитализации при абдоминальных операциях // III Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием «Инфекция в хирургии – проблема современной медицины», тезисы докладов. Москва, 2002. – С. 59. (Соавт. Ларченко В.А., Базаров А.С., Страчунский Л.С. и др.)
2. Current trends in perioperative antibiotic prophylaxis in colorectal surgery in Russian hospitals // Clin Microbiol Infect. – 2003. – Vol. 9 (Suppl 1). - P. 344. (Co-authors: Pleshkov V., Bazarov A., Stratchounski L.).
3. АТC/DDD методология: основные принципы и практическое использование в исследованиях потребления лекарственных средств // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, №5. – С. 44-48. (Соавт. Рачина С.А., Андреева А.С.).

4. Использование методологии АТС/DDD для оценки потребления антибиотиков в многопрофильной стационаре // VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», тезисы докладов. Москва, 1999. – С. 128. (Соавт. Рачина С.А., Андреева А.С.)
5. The usage of antibiotics in Russia and some countries in Eastern Europe // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2001. – Vol. 18. – P. 283-286. (Co-authors: Strachounski L., Hryniewicz W., Krcmery V. et al.)
6. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5 (Приложение 1). – С. 12. (Соавт. Базаров А.С., Власова Н.В., Страчунский Л.С. и др.)