

Е.В. Елисеева, Ю.И. Гайнуллина, М.В. Матвейчук, Р.Г. Гайнуллин

## СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ (НА ПРИМЕРЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА)

Владивостокский государственный медицинский университет (Владивосток)

*На основе данных многоцентрового исследования в Приморском крае проанализированы факторы риска возникновения инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) у взрослых пациентов с острым аппендицитом в условиях применения различных схем периоперационной антибиотикопрофилактики. С помощью логистического регрессионного анализа построена математическая модель, с высокой степенью прогнозирующая риск возникновения ИОХВ. Разработан оригинальный методологический подход при проведении локальных клиничко-экономических исследований. Данный подход может быть использован для стратификации риска развития ИОХВ и индивидуализации фармакотерапии.*

**Ключевые слова:** антибиотикопрофилактика, острый аппендицит, клиничко-экономический анализ

## SYSTEM APPROACH TO THE CARRYING OUT CLINICAL-ECONOMIC ANALYSIS OF PERIOPERATION ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS (ON THE EXAMPLE OF ACUTE APPENDICITIS)

E.V. Yeliseyeva, Yu.I. Gaynullina, M.V. Matveychouk, R.G. Gaynullin

Vladivostok State Medical University, Vladivostok

*Basing on data of multicentered research in Primorskiy region the authors analyzed risk factors of infection emerging in the area of surgical intervention in adult patients with acute appendicitis when different schemes of perioperation antibiotic prophylaxis were applied. With the help of logistic regressive analysis mathematic model was created which predicted risk of emerging of infection rather exactly. The original methodologic approach was worked out during local clinical-economic researches. This approach can be used for stratification of risk of infection emerging in the area of surgical intervention and for making pharmacotherapy more individual.*

**Key words:** antibiotic prophylaxis, acute appendicitis, clinical-economic analysis

Одной из глобальных проблем большинства стран, независимо от пути их развития, является постоянный рост расходов на медицинское обслуживание населения. Для рационального использования бюджетных средств государственная политика в области здравоохранения должна включать абсолютно четкие стратегические установки, так как фактор вседозволенности в медицине оборачивается крайне тяжелыми последствиями [9].

Раневые инфекции, возникающие после оперативного вмешательства в неотложной абдоминальной хирургии, увеличивают длительность госпитализации и стоимость лечения [10]. Важную роль в решении данной проблемы играет рациональная антибиотикопрофилактика, целесообразность которой при остром аппендиците не вызывает сомнений [11]. Поэтому понятен интерес, который проявляют исследователи к проблемам клиничко-экономического анализа в данной области. Основными методами клиничко-экономического анализа являются анализ «минимизации затрат», «стоимость — эффективность», «затраты — выгода», «затраты — полезность». Кроме того, существуют дополнительные методы, такие как «стоимость болезни» и «фармакоэкономическое моделирование». Как правило, основой для фармакоэкономического исследования являются

двойные плацебо-контролируемые исследования, выполненные по всем канонам доказательной медицины.

Однако, в реальной хирургической практике «идеальные» пациенты встречаются не часто. Возникновение инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), или ее отсутствие, не всегда детерминировано применением антибактериального препарата в периоперационном периоде, так как на вероятность раневой инфекции влияет множество других факторов (возраст, сопутствующая патология, продолжительность операции, технические трудности при проведении операции и интраоперационная травма и т.д.). Поэтому подбор сопоставимых групп для проведения такого исследования, и последующее практическое применение результатов подобного исследования на практике могут вызывать определенные затруднения [1, 2, 7, 12, 13, 14].

Кроме того, при проведении клиничко-экономического исследования антибиотикопрофилактики необходимо учитывать не только стоимость и эффективность антибактериальных препаратов, но и возможность селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Поэтому при проведении данного вида анализа необходимо придерживаться принципа «минимальной достаточности».

Вопросы о той границе, за которой отказ от применения антимикробных препаратов будет ухудшать результаты лечения, достаточно сложны, так как развитие тяжелых осложнений, а тем более неблагоприятные исходы при остром аппендиците расцениваются профессиональной общественностью как чрезвычайное событие [8].

Совокупность данных обстоятельств требуют системного подхода к проведению клинко-экономического анализа при остром неосложненном аппендиците, что и послужило мотивом нашего исследования.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для разработки прогностической модели вероятности возникновения ИОХВ, проведен ретроспективный анализ 382 историй болезни, талонов амбулаторного пациента и листов временной нетрудоспособности. Анализировались данные больных старше 14 лет с острым флегмонозным и катаральным аппендицитом, находившихся на лечении по поводу острого аппендицита в 15 ЛПУ Приморского края.

Индивидуальная регистрационная карта включала: возраст, пол пациента, продолжительность проведения операции и время ее выполнения (день или ночь), документированные технические трудности проведенной операции, объем кровопотери, осложнения во время операции, вид обезболивания, сопутствующие заболевания, расположение червеобразного отростка.

Эффективность антибиотикопрофилактики оценивали по «твердым конечным точкам» (выздоровление или возникновение ИОХВ) по стандартным критериям NNIS [2]. Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерных программ: Excel 2003, SPSS 12.

Для корректной оценки «вмешивающихся факторов» был выбран оригинальный методологический подход. Он заключался в выборе логической регрессии для анализа количественных и качественных факторов риска возникновения

ИОХВ. Результатом построения математической модели явился расчет коэффициентов уравнения и отношения шансов. Анализировалась критерий χ<sup>2</sup> для модели в целом. Значимость того или иного прогностического фактора определяли, используя значение p статистики χ<sup>2</sup> по Wald и отношение шансов (OR). Оценивался процент корректности прогноза.

Наиболее точным оказался прогноз при **флегмонозном аппендиците** (без документированного выпота). В логистической модели прогноз был точным в 91,4 %, риск возникновения ИОХВ не был предсказан в 2,5 % случаев. Наиболее «весомыми» факторами возникновения ИОХВ оказались: сопутствующая патология, расположение отростка, антибиотикопрофилактика. За пределами статистической значимости остались: продолжительность выполняемой операции и время ее проведения, вид обезболивания, пол. Мы получили уравнение регрессии (табл. 1).

Для проведения логистической регрессии все антибактериальные препараты были закодированы. При отсутствии антибиотикопрофилактики присваивался код «1», антибиотикопрофилактики ампициллином – «2», цефазолином – «3», цефазолином и метронидазолом – «4», цефазолином, метронидазолом и гентамицином – «5», цефотаксимом (1 гр.) – «6», цефотаксимом (2 гр.) – «7», амоксициллином\клавуланатом – «8». Кодировка расположения отростка: типичное – «1», не указано – «2», ретроцекальное – «3», подпеченочное – «4», в малом тазу – «5», ретроперитонеальное – «6». Возраст указывался в годах, продолжительность операции в минутах. Как сопутствующая патология, указывалось количество сопутствующих диагнозов ко дню выписки.

Применение антибиотикопрофилактики при **катаральном аппендиците** снижает риск развития ИОХВ. Прогноз был точным в 89,4 %, риск возникновения ИОХВ не был предсказан в 4,4 %. Получили уравнение регрессии:

$$OR = \frac{(-6,21 + (-1,03) \times a + 0,13 \times v + 0,94 \times p + 1,72 \times c + 0,06 \times n + (-1,88) \times e)}{(1 + \exp(-6,21 + (-1,03) \times a + 0,13 \times v + 0,94 \times p + 1,72 \times c + 0,06 \times n + (-1,88) \times e))}$$

**Таблица 1**  
**Переменные в уравнении логистической регрессии, флегмонозный аппендицит**

Предикторы возникновения ИОХВ	B	χ <sup>2</sup>	p	OR
Антибиотикопрофилактика	-0,58	12,39	>0,0001	0,56
Сопутствующая патология	3,09	12,23	>0,0001	21,93
Расположение отростка	1,25	24,10	>0,0001	3,50
Возраст	0,06	8,33	0,004	1,06
Продолжительность операции	0,05	10,54	0,001	1,05
Константа	-7,62	26,56	>0,0001	

где: **OR** – вероятность возникновения ИОХВ, **а** – антибиотикопрофилактика (при отсутствии антибиотикопрофилактики присваивался код «1», при использовании ампициллина – «2», цефазолина – «3», сочетанном применении цефазолина и метронидазола – «4», цефотаксима – «5», амоксициллин/клавуланат – «6»), **в** – вид обезболивания (местное – «1», общее, без релаксантов – «2», общее, с релаксантами + местное – «3», спинномозговая анестезия – «4», общее обезболивание с релаксантами – «5»), **р** – расположение отростка (типичное – «1», не указано – «2», ретроцекальное – «3», ретроперитонеальное – «4»), **ч** – число сопутствующих заболеваний, **п** – продолжительность операции в минутах.

Переменные «время проведения операции», «пол», не включены программой в модель, поскольку их влияние было не достоверным. Возраст больного не оказал «весомого» влияния на вероятность возникновения ИОХВ,  $OR = 1,13$ . Также не отмечено значительного вклада продолжительности выполнения операции в возможность возникновения ИОХВ,  $OR = 1,06$ .

Критерием, позволяющим решить вопрос о целесообразности антибиотикопрофилактики, является показатель «число больных, которых необходимо лечить» (ЧБНЛ). Для расчета данного показателя за основу взяли полученное уравнение регрессии. Этот показатель определялся по формуле:  $ЧБНЛ = 1/(OR - OR_1)$ , где  $OR$  – это отношение шансов без применения антимикробного препарата, а  $OR_1$  – это отношение шансов при

применении того или иного антибиотика, или снижение относительного риска [13].

### КАТАРАЛЬНЫЙ АППЕНДИЦИТ

Учитывая большое число предикторов в уравнении логистической регрессии, наименее значимые из них: (продолжительность операции и возраст) учитывали как средние. В моделировании мы предполагали идеальную ситуацию (выполнение оперативного вмешательства под общим обезболиванием) (рис. 1).

Для расчета ЧБНЛ при флегмонозном аппендиците приняли во внимание средний возраст 25,82 лет и среднюю продолжительность операции – 50 минут (рис. 2).

Для оценки фармакоэкономической целесообразности можно сравнивать рассчитанную нами ЧБНЛ и пороговую ЧБНЛ, которая определяется как частное от деления общей стоимости лечения ИОХВ и стоимости проведения антибиотикопрофилактики. Проведение антибиотикопрофилактики фармакоэкономически оправданно в случае, когда расчетная ЧБНЛ меньше пороговой [6].

Одним из самых важных направлений борьбы с антибиотикорезистентностью является разумное ограничение их применения.

Острый аппендицит при своевременной диагностике и своевременной, технично выполненной операции крайне редко приводит к летальным исходам. Кроме того, если вероятность возникновения ИОХВ составляет менее 5 %, то антибиотикопрофилактика уже не имеет решающего значения в снижении такого риска [13]. В этом случае правомерна постановка вопроса о выделении групп

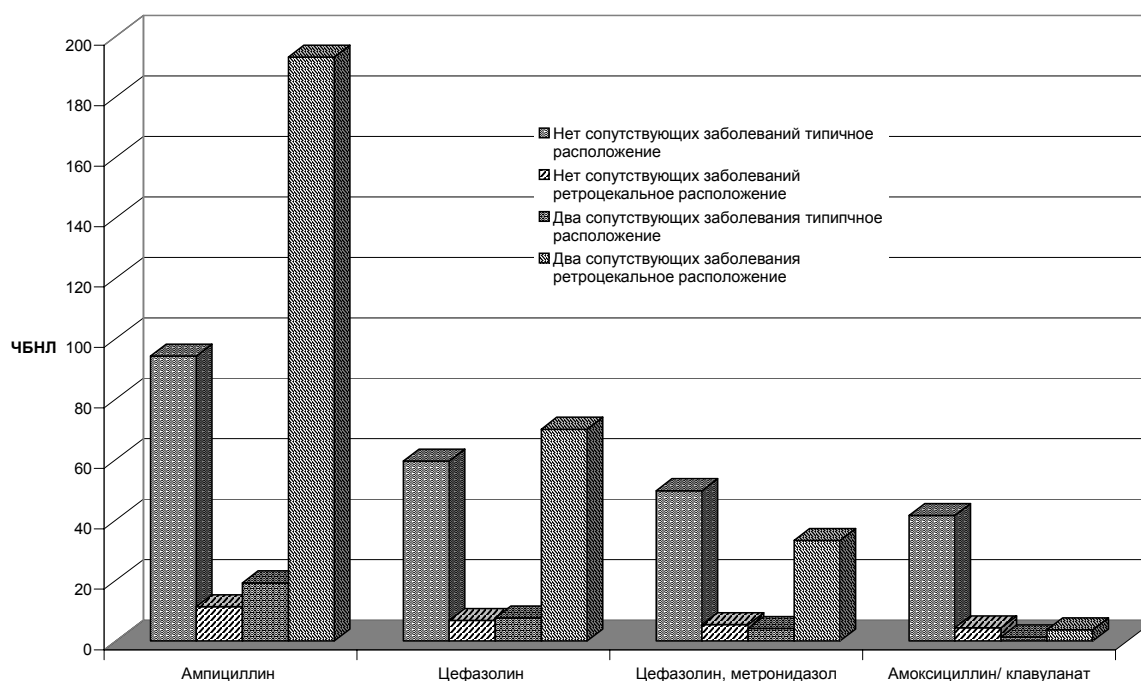


Рис. 1. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одной инфекции области хирургического вмешательства, катаральный аппендицит.

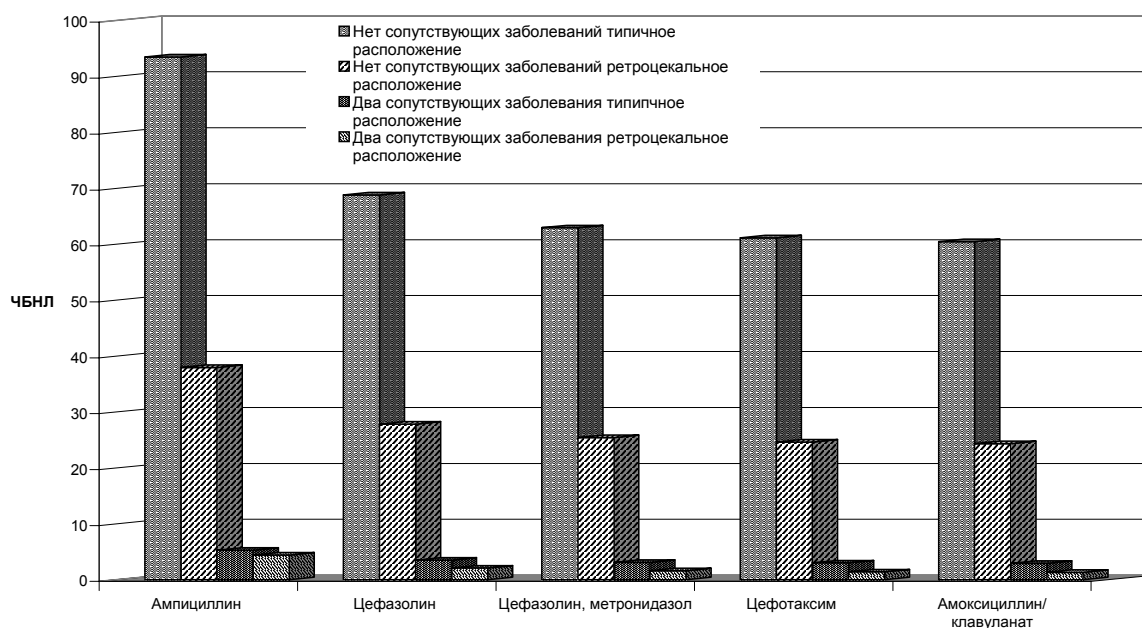


Рис. 2. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одной инфекции области хирургического вмешательства, флегмонозный аппендицит.

больных, которым применение антибиотика принесет наибольшую пользу. Показано, что при отсутствии факторов риска, нет необходимости применять антибактериальный препарат ни до, ни после операции (при флегмонозном аппендиците).

Полученные нами уравнения логистической регрессии при флегмонозном аппендиците могут служить основой для локальных фармакоэкономических расчетов в любом стационаре. Можно учитывать сложившиеся данные по стоимости медицинских услуг, оплаты труда медицинского персонала и т.д. Уравнение логистической регрессии при катаральном аппендиците не обладало высокой прогностической значимостью. Вероятно, это связано с клинической оценкой данного состояния, известного хирургам как «голубой аппендицит», не требующий оперативного вмешательства, но скрывающего под собой другую патологию.

Для оценки стоимости применения «дешевых» антибиотиков есть два подхода. Один заключается в том, что выгодно лечить дешевыми препаратами. В данной ситуации мы имеем оценку сегодняшнюю, когда выгодно лечить ампициллином, но есть и завтрашняя. Она стоит на позициях роста антибиотикорезистентности и огромных будущих затрат, с ней связанных. Учитывая эту позицию, можно считать именно для антибиотикопрофилактики наиболее экономически выгодным тот препарат, который имеет коэффициент пороговое ЧБНЛ/ЧБНЛ < 1, но наименьшее ЧБНЛ из всех препаратов сравнения.

Такая позиция должна найти понимание не только с точки зрения главного врача, но и с точки зрения общества, поскольку при развитии ИОХВ преобладают не прямые затраты. С другой стороны, во многих случаях нет необходимости применять для антибиотикопрофилактики рутинно

амоксициллин\клавуланат и цефалоспорины третьего поколения. Нет оснований для предпочтения этих препаратов перед более традиционными схемами (цефазолин + метронидазол). Их необходимо оставить для лечения.

Конечно, возникает вопрос о том, как поступить практическому врачу в установлении вида аппендицита до операции. Большое подспорье в диагностике формы острого аппендицита может оказать проведение УЗИ брюшной полости [5]. Кроме того, разработка диагностических математических моделей позволяет достаточно точно установить диагноз острого аппендицита и его форму [3].

Стратегия рационального использования антибиотиков - одна из важнейших задач современной медицины [4]. Поэтому в руках у человека, занимающегося распределением финансовых средств, должны быть доказательства эффективности того или иного мероприятия и ясные инструменты получения этих доказательств. При остром флегмонозном аппендиците и отсутствии дополнительных факторов риска вероятность возникновения ИОХВ может быть очень низкой. Необходимы контролируемые исследования для установления эффективности применения антибактериальных препаратов у этой группы пациентов.

Полученные результаты позволяют считать, что использование для фармакоэкономического анализа интегрированных оценок позволяет более точно провести расчеты, чем традиционное разделение на «группу вмешательства» и «группу контроля» и может быть использовано при изучении другой патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А. // Фармацевтический вестник. — 2006. — № 39 (444).

2. Деллинджер Э.П. // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 260—265.
3. Дюк В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В. Дюк, В. Эммануэль. — СПб.: Питер, 2003. — 528 с.
4. Зайцев А.А., Карпов О.И., Сидоренко С.В. // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т. 48, № 6. — С. 20—26.
5. Острый аппендицит / Кригер А.Г., Федоров А.В., Воскресенский П.К. и др. — М.: Медпрактика, 2002. — 244 с.
6. Розенсон О.Л. Фармакоэкономическая оптимизация применения антибиотиков в абдоминальной хирургии: Автореф. дис. ... канд. мед. мед. наук: 14.00.42 / Смоленская гос. мед. акад. — Смоленск, 2000. — 22 с.
7. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. — М., 2002. — 383 с.
8. Хирургические инфекции: Руководство / Под ред. Е.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. — СПб.: Питер, 2003. — 434 с.
9. Чучалин А.Г., Шухов В.С. // Лечащий врач. — 2000. — № 2. — С. 43—47.
10. Яковлев С.В. Антимикробная химиотерапия: Дополнение к демонстрационным материалам к лекциям цикла общего усовершенствования врачей / С.В. Яковлев. — М., 2002. — 76 с.
11. Andersen B.R., Kallehave F.L., Andersen H.K. // Cochrane Library. 2003. — Issue 4. — Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
12. Anderson G., Boldiston C., Woods S. et al. // Archives of Surgery. — 1996. — Vol. 131, N 7. — P. 744—748.
13. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline SIGN. Available from // [www.sign.ac.uk/](http://www.sign.ac.uk/).
14. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., et al. // Infect. Control. Hosp Epidemiol. — 1999. — Vol. 20 — P. 247—280.